

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Hofmann

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum
Giessen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Effektivität und Verträglichkeit wiederholter
Applikationen Docetaxel-basierter Chemotherapie in
der Behandlung des hormonrefraktären
Prostatakarzinoms**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Claudia Weil
aus Hanau

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: **13.09.2011**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Rothmund

Referent: PD Dr. med. Peter Jochen Olbert

Korreferent: PD Dr. med. Thomas Wündisch

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV

1	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE	1
1.1.1	Epidemiologische Daten	1
1.1.2	Ätiologie	2
1.2	Diagnostik	5
1.2.1	Die transrektale Palpation der Prostata	5
1.2.2	Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)	6
1.2.2.1	Der Untersuchungsablauf	6
1.2.2.2	Möglichkeiten, Grenzen und technische Entwicklung	6
1.2.3	Das Prostata-spezifische Antigen (PSA)	7
1.2.3.1	Entdeckung und Struktur des Prostata-spezifischen Antigens	8
1.2.3.2	Bedeutung des Prostata-spezifischen Antigens	8
1.3	Tumorklassifikation	10
1.3.1	Das TNM-System	10
1.3.1.1	Die T(Tumor)-Kategorie (UICC von 1992)	11
1.3.1.2	Die N(Nodi lymphatici)-Kategorie	12
1.3.1.3	Die M(Metastase)-Kategorie	13
1.3.2	Das Grading des Prostatakarzinoms	13
1.3.2.1	Das Gleason Grading System	13
1.4	Therapie des Prostatakarzinoms	15
1.4.1	Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	16
1.4.1.1	Radikale Prostatektomie	16
1.4.1.2	Perkutane Strahlentherapie	19
1.4.1.3	Brachytherapie (interstitielle Strahlentherapie)	20

1.4.1.4	Active Surveillance und Watchful Waiting	21
1.5	Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPCa)	23
1.5.1	Entstehung der Hormonresistenz	23
1.5.1.1	Theorie der klonalen Selektion	24
1.5.1.2	Adaptionstheorie	24
1.5.2	Therapie des metastasierten und hormonrefraktären Prostatakarzinoms	26
1.5.2.1	Hormontherapie	26
1.5.2.2	Chemotherapie	29
1.5.2.2.1	Mitoxantron	30
1.5.2.2.2	Taxane (Docetaxel)	31
1.6	Zielsetzung	34
2	Patienten, Material und Methodik	35
2.1	Datenerhebung und Erfassung	35
2.2	Angewandte Therapieschemata	37
2.3	Statistische Auswertung	38
3	Ergebnisse	40
3.1	Patientenkollektiv	40
3.2	Biochemisches Ansprechen (PSA Verlauf) und Überleben unter Einfach- bzw. Mehrfachgabe Docetaxel-basierter Chemotherapie	42
3.3	Toxizitätserfassung gemäß den Toxizitätskriterien (CTC-Common Toxicity Criteria) und Verlauf des Karnofsky-Index unter Einfach- bzw. Mehrfachgabe Docetaxel-basierter Chemotherapie	48
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	61
6	Englische Zusammenfassung	63

7	Literaturverzeichnis	65
8	Anhang	85
8.1	ECOG – Common Toxicity Criteria	85
8.2	Demographische patientenbezogene Daten	88
8.3	Klinisch-pathologische Parameter	89
8.4	Laborchemische Parameter	90
8.5	Therapiebezogene Daten	91
8.6	Toxizitätskriterien und Wohlbefinden	92
8.7	Taxotere Monotherapie	94
8.8	Taxotere Monotherapie mit Estramustinphosphat	95
8.9	Docetaxel- und Mitoxantrontherapie	96
9	Tabellarischer Lebenslauf	97
10	Verzeichnis der akademischen Lehrer	99
11	Danksagung	100
12	Ehrenwörtliche Erklärung	101

Abkürzungsverzeichnis

AR	Androgenrezeptor
cPSA	complexed PSA
DES	Diethylstilbestrol
DNS	Desoxyribonucleinsäure
DRU	digital rektale Untersuchung
fPSA	freies PSA
FSH	follikelstimulierendes Hormon
HRPCa	hormonrefraktäres Prostatakarzinom
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
LH	luteinisierendes Hormon
LHRH	Gonadotropin releasing hormone
PCa	Prostatakarzinom
PPV	positiv prädiktiver Wert
PSA	prostata-spezifisches Antigen
RNS	Ribonucleinsäure
tPSA	totales PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gleason-Grad Einteilung	15
Abbildung 2: Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Blöcken Docetaxel-basierter Chemotherapie	37
Abbildung 3: Tumorspezifisches Gesamtüberleben aller Patienten, die mindestens einen Block Docetaxel-basierter Chemotherapie erhalten haben	44
Abbildung 4: Tumorspezifisches Gesamtüberleben in Ab- hängigkeit vom PSA-Ansprechen auf Block 1	46
Abbildung 5: Tumorspezifisches Gesamtüberleben in Ab- hängigkeit von der Anzahl der Docetaxel- Behandlungsblöcke	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	T-Stadien des PCa	11
Tabelle 2:	N-Stadien des PCa	12
Tabelle 3:	M-Stadien des PCa	13
Tabelle 4:	Angewandte Therapieschemata	38
Tabelle 5:	Verteilung der Anzahl der Patienten bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit (Anzahl der Behandlungsblöcke)	40
Tabelle 6:	Verteilung des Patientenalters bei Diagnosestellung des HRPc	41
Tabelle 7:	Verteilung der Anzahl der primär durchgeführten Therapien	41
Tabelle 8:	Verteilung der Häufigkeit des Ansprechens auf Docetaxel-basierte Chemotherapie in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit	43
Tabelle 9:	Verteilung der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Therapie (Anzahl der Blöcke)	44
Tabelle 10:	Verteilung der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf den ersten Docetaxel Block	45
Tabelle 11:	Verteilung der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Therapie (Anzahl der Blöcke)	47
Tabelle 12:	Toxizität unter Block 1 (n=46)	48
Tabelle 13:	Toxizität bei Patienten, die ≥ 2 Blöcke erhielten (n=18*)	50
Tabelle 14:	Toxizität bei Patienten, die 3 Blöcke erhielten (n=5)	51

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Epidemiologische Daten

Das PCa nimmt, unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede, in der Rangliste maligner Erkrankungen der Männer einen der vorderen Plätze ein.

In den USA stellt das PCa die häufigste bösartige Tumorerkrankung des amerikanischen Mannes und nach Bronchialkarzinom die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache dar (Clive & Spencer, 1995; Cooperberg et al., 2005; Issa et al., 2006).

Nach neuen epidemiologischen Untersuchungen des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID/RKI, 2010) aus dem Jahre 2005/2006 werden in Deutschland jährlich annähernd 58000 bis 60000 neue Fälle diagnostiziert. Das PCa stellt mit 26% mittlerweile die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland dar und verursacht 10% der Krebssterbefälle. Neue Erkenntnisse sprechen aktuell in Deutschland von der häufigsten Krebsursache und der dritthäufigsten Krebstodesursache des Mannes.

Aufgrund des hohen mittleren Erkrankungsalters hat die Bedeutung des PCa in den letzten Jahrzehnten alleine schon aufgrund der gestiegenen Lebenserwartung in den Industriestaaten stetig zugenommen (GEKID/RKI, 2010).

Unabhängig davon, nahm die Inzidenz des PCa seit den 70er Jahren kontinuierlich zu und wies Anfang der 90er Jahre einen erheblichen Anstieg auf, was hauptsächlich auf die Einführung neuer diagnostischer Maßnahmen, wie die PSA-Bestimmung zurückgeführt werden kann (Levi et al., 2004).

Konnte noch Ende der 80er Jahre in den USA und in Westeuropa ein Anstieg der Mortalitätsrate beobachtet werden, so zeigt sich seit der Mitte der 90er Jahre hinsichtlich der Sterblichkeit eine sinkende Tendenz (4%

pro Jahr). Der kontinuierliche Rückgang der Sterblichkeit ist in allen Altersgruppen zu verzeichnen (Jemal et al., 2006; Levi et al., 2004; Mc David et al., 2004; Weir et al., 2003).

1.1.2 Ätiologie

Die Ätiologie des PCa ist weiterhin noch nicht vollständig aufgeklärt. Epidemiologische Studien weisen daraufhin, dass die Initiation des PCa, als auch die Promotion zum klinisch manifesten Tumor, einer komplexen Genese unterliegen. Die Heterogenität der Krebserkrankung lässt vermuten, dass die maligne Transformation der Prostatazellen auf multiple Faktoren zurückzuführen ist.

Diskutiert werden sowohl endogene, als auch exogene Ursachen.

❖ Endogene Faktoren:

- Genetik
- Hormoneller Einfluss
- Alter

❖ Exogene Faktoren:

- Ernährungsgewohnheiten
- Cadmiumexposition
- Rauchen

Das familiär gehäuft beobachtete Auftreten von Prostatakrebs weist auf die Bedeutung der **genetischen** Komponente hin (Bostwick et al., 2004). Bova et al. (1993) konnten zeigen, dass Männer, in deren Familie 3 erstgradig Verwandte an einem PCa leiden, ein 10,9fach erhöhtes Risiko aufweisen selbst ein solches zu entwickeln.

Sowohl die pathologisch-anatomischen, als auch die klinischen Befunde ähneln denen des sporadisch auftretenden PCa (Bastacky et al., 1995; Böcking & Auffermann, 1987).

Das PCa ist in seiner Entstehung und in seinem Wachstum **androgenabhängig** und kann durch Androgenentzug therapiert werden (hormonrefraktäres Stadium ausgenommen) (Huggins & Hodges, 1941).

Es wird vermutet, dass ein über mehrere Jahre bestehender erhöhter Testosteronspiegel mit einem erhöhten PCa-Risiko korreliert, jedoch waren die Untersuchungen bisher widersprüchlich (Bostwick et al., 2004; Ross et al., 1986). Ein weiterer Hinweis für die wichtige Rolle des Hormonhaushalts ist die Tatsache, dass bei Eunuchen die Entstehung eines PCa bisher nicht beobachtet werden konnte (Pienta & Esper, 1993). Das **Alter** stellt einen der wichtigsten Risikofaktoren dar. Mit zunehmendem Alter erfolgt ein Anstieg der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten.

Studien mit Zwillingen festigen die Vermutung, dass bis zu 50% der Krebserkrankungen der Prostata auf das Einwirken äußerer Faktoren, wie die **Ernährungsgewohnheiten**, zurückzuführen ist (Lichtenstein et al., 2000). Die Annahme, dass ein übermäßiger Konsum an Fleisch und Fett mit einem erhöhten Risiko ein PCa zu entwickeln in Zusammenhang steht, konnte bisher nicht eindeutig belegt werden. In einigen experimentellen, als auch epidemiologischen Studien konnte der Einfluss einer vermehrten Fettzufuhr auf die Tumorentstehung gezeigt werden (Pollard & Luckert, 1986; Wang et al., 1995; Wolk, 2005). So konnten le Marchand et al. (1994) mit ihrer prospektiven Studie auf Hawaii einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Aufnahme tierischer Fette und der Karzinomentwicklung der Prostata aufzeigen.

In zahlreichen anderen Untersuchungen hat sich diese Annahme jedoch nicht bestätigt (Bosland et al., 1990; Clinton et al., 1988; Pour et al., 1991; Schuurman et al., 1999).

Cross et al. (2005) gehen hingegen davon aus, dass die in stark erhitztem Fleisch gebildeten heterozyklischen Amine (HCA) für die Krebsentstehung von Bedeutung sind. Der tägliche Konsum von mehr als 10g stark erhitztem Fleisch ist mit einem um 42% erhöhtem Risiko an einem PCa zu erkranken assoziiert.

Auch dem Vitamin-D-Haushalt wird eine zentrale Rolle zugeschrieben. 1992 konnte die Existenz von Vitamin-D-Rezeptoren (VDR) in menschlichen Prostatazellen nachgewiesen werden, an welchen die

biologisch aktive Form des Vitamin-D (1,25-Dihydroxycholecalciferol) bindet und einen antiproliferativen Effekt ausübt (Schwartz, 2005). Es konnte gezeigt werden, dass Polymorphismen im VDR-Gen (lokalisiert auf Chromosom 13q), als auch ein Vitamin-D-Defizit, mit einem erhöhten PCa-Risiko einhergehen (Habuchi et al., 2000; Hughes et al., 2005; Lou et al., 2004).

Das Schwermetall **Cadmium** wird bereits aufgrund epidemiologischer Untersuchungen als kanzerogene Substanz eingestuft. Es spielt in der Entstehung diverser Tumorentitäten, wie das Bronchialkarzinom und bei malignen Erkrankungen der Brustdrüse, der Nieren, des Pankreas und der Harnblase eine wichtige Rolle (Huff et al., 2007).

Auch der Einfluss der Cadmiumexposition auf die Entstehung des PCa wird derzeit diskutiert und gilt nach neuen Untersuchungen als wahrscheinlich. So konnte bei Nagetieren bereits eindeutig ein Zusammenhang zwischen der Cadmiumexposition und der malignen Transformation von Prostatazellen nachgewiesen werden (Waalkes et al., 2003).

Achanzar et al. (2001) setzten in vitro die humane Prostatazell-Linie RWPE-1 mehrere Wochen einer Cadmiumexposition aus. Nach dem Einbringen dieser Zelllinie in entsprechend vorbereitete Mäuse konnte das Wachstum eines dem PCa morphologisch und biochemisch ähnelnden, malignen Tumors beobachtet werden.

Der Einfluss des **Rauchens** auf die Entstehung des PCa ist bisher viel diskutiert und Gegenstand diverser Untersuchungen. Trotz bekannter und plausibler Mechanismen, die einen Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Entstehung des PCa erklären können, sind Studien diesbezüglich different.

Plaskon et al. (2003) konnten mittels Ihrer Fall-Kontroll-Studie für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern ein moderat erhöhtes Risiko an PCa zu erkranken aufzeigen. Desweiteren konnten bei Rauchern mit mehr als 40py (packyears) aggressivere Verlaufsformen des PCa beobachtet werden.

Walters et al. (2009) konnten diese Ergebnisse nicht stützen. In einer großen prospektiven Kohortenstudie wurde bei Rauchern und ehemaligen Rauchern im Vergleich mit Nichtrauchern weniger häufig ein PCa diagnostiziert, jedoch waren sie insgesamt einem höheren Risiko ausgesetzt an dem diagnostizierten PCa zu versterben.

1.2 Diagnostik

Die Diagnostik des PCa umfasst die digital-rektale Untersuchung, den transrektalen Ultraschall der Prostata und die Bestimmung des PSA-Wertes. Ergibt sich bei diesen Untersuchungsmethoden ein suspekter Befund, wird eine sonographisch gesteuerte, systematische Prostatabiopsie durchgeführt, um den Verdacht histologisch abzuklären.

Laut Gohji et al. (1995) beträgt der positiv prädiktive Wert (PPV) für Patienten mit auffälligen Befunden in allen 3 Nachweismethoden 64,3%, was den Vorteil der Kombination dieser Untersuchungen hervorhebt.

1.2.1 Die transrektale Palpation der Prostata

Die transrektale Palpation der Prostata (DRU = digital rektale Untersuchung) dient der Beurteilung von Größe, Konsistenz und Form der Prostata (Sökeland et al., 2001).

Men et al. (2001) konnten zeigen, dass eine suspekte DRU in einer Patientengruppe mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml die Wahrscheinlichkeit für das Auffinden eines PCa erhöht.

Es gilt jedoch zu beachten, dass die Sensitivität der DRU niedrig ist. So konnte bei 18,6% der Patienten mit PSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml, trotz eines unauffälligen Tastbefundes, histologisch ein PCa gesichert werden (Ellis et al., 1994).

Hugosson et al. (2003) kamen durch ihre Studie zu ähnlichen Ergebnissen. Sie konnten aufzeigen, dass die DRU bei niedrigen PSA-Werten (3-4 ng/ml) nur eine geringe Sensitivität für das Auffinden eines

PCa hat, jedoch bei hohen PSA-Werten (>20 ng/ml) die Sensitivität dieser Untersuchung ansteigt. Bei 36 nachweislich erkrankten Patienten mit einem PSA-Wert von 3-4 ng/ml, untermauerte die DRU bei nur 14% der Patienten die Diagnose, während sie sich bei Patienten mit PSA-Werten >20 ng/ml in 75% der Fälle als positiv erwies.

1.2.2 Transrektaler Ultraschall der Prostata (TRUS)

1.2.2.1 Der Untersuchungsablauf

Die Inspektion des Analbereichs und die digitorektale Palpation bilden den ersten Schritt der Untersuchung.

Die sonographische Untersuchung des Patienten, die in der Regel mittels eines 7,5-10 MHz Schallkopfes durchgeführt wird, erfolgt vorwiegend in Linksseitenlage, kann jedoch auch in Steinschnittlage durchgeführt werden (Strasser et al., 2004).

Anschließend erfolgt die systematische Untersuchung der Prostata, zumeist in zweidimensionaler Darstellung.

1.2.2.2 Möglichkeiten, Grenzen und technische Entwicklung

Die TRUS ist eine weit verbreitete urologische Untersuchungsmethode, die sich zur Beurteilung des zonalen Aufbaus der Prostata etabliert hat. Sie findet zum einen in der Diagnostik des Prostatakarzinoms sowie anderer Erkrankungen der Prostata, zum anderen bei der ultraschall-gesteuerten Gewebeentnahme ihren Einsatz (Inahara et al., 2004; Loch, 2004).

Der alleinige Einsatz dieser Untersuchungsmethode zum Aufspüren eines PCa ist jedoch aufgrund der geringen Spezifität und der großen Vielfalt der Erscheinungsmöglichkeiten malignen Gewebes in der sonographischen Darstellung nur eingeschränkt möglich (Frauscher et al., 2005; Lemaitre et al., 2006). So ist der Nachweis echoarmer Bereiche in

der peripheren Zone der Prostata kein charakteristischer Nachweis für ein malignes Geschehen. Bis zu 80% der suspekten echoarmen Läsionen erweisen sich letztendlich als gutartige Veränderungen. Ein beträchtlicher Anteil der Tumoren werden auch als isoechogene oder als echoreiche Areale dargestellt (Inahara et al., 2004; Mehta et al., 2004).

Ein weiterer Nachteil besteht in der mangelnden Sensitivität. Eine wichtige Rolle spielt die Abhängigkeit der Detektion eines PCa vom Auflösungsvermögen und vom Untersucher (Mehta et al., 2004).

Aufgrund der subjektiven visuellen Beurteilung besteht ein großer Unterschied hinsichtlich der diagnostischen Treffsicherheit zwischen unerfahrenem und erfahrenem Untersucher (Loch, 2004).

Die Visualisierung von in der DRU nicht tastbaren Prostatatumoren, mit mehr als 1 cm im Durchmesser bereitet in 50% der Fälle Schwierigkeiten (Mehta et al., 2004).

Seit der Einführung um das Jahr 1968 durch Watanabe unterliegt der TRUS einer fortwährenden technischen Weiterentwicklung (Computergestützte Bildanalyse (C-TRUS), Color und Power Doppler US) (Inahara et al., 2004).

So ermöglicht z.B. der 3-D-TRUS eine verbesserte Visualisierung der Prostata und könnte folglich eine höhere Karzinomentdeckungsrate aufweisen (Frauscher et al., 2005; Lemaitre et al., 2006; Mehta et al., 2004).

1.2.3 Das Prostata-spezifische Antigen (PSA)

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist derzeit der am häufigsten verwendete Tumormarker in der Onkologie. Es findet sowohl in der Früherkennung des PCa, als auch im Bereich der Therapiekontrolle und bei Nachsorgeuntersuchungen seinen Einsatz (Recker, 2006).

1.2.3.1 Entdeckung und Struktur des Prostata-spezifischen Antigens

Die Erstbeschreibung des PSA erfolgte im Jahre 1971 durch Hara et al. (1971). Acht Jahre später konnte das Molekül von Wang et al. (1979) aus prostatistischem Gewebe gewonnen werden. Unabhängig hiervon konnten Graves et al. (1985) in der gleichen Zeitspanne das PSA aus Samenflüssigkeit isolieren und schlugen daraufhin die rechtsmedizinische Verwendung des PSA-Nachweises zur Aufklärung von Vergewaltigungsdelikten vor.

Beim PSA handelt es sich um eine einkettige Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 34.000 Dalton. Es wird fast ausschließlich in den Epithelzellen der Prostata gebildet. Somit ist das PSA zwar weitgehend organspezifisch, jedoch nicht tumorspezifisch. Die physiologische Funktion des PSA besteht in der Verflüssigung des Ejakulats (Hamdy et al., 1999).

1.2.3.2 Bedeutung des Prostata-spezifischen Antigens

Das PSA ist bei gesunden Männern in der Regel nur in geringen Mengen im Serum nachweisbar. Maligne (PCa), aber auch benigne Veränderungen (benigne Prostatahyperplasie, Prostatitis) der Prostata führen hingegen zu einem verstärkten Übertritt des PSA in das Blut. Ursächlich dafür sind je nach zugrunde liegender Erkrankung ein Verlust der Barrierefunktion zwischen Drüsenepithel und Blutkapillaren, eine Hypervaskularität bei entzündlichen Prozessen, oder auch eine Zunahme von PSA produzierendem Gewebe (Pruthi, 2000). Im Blut liegt das PSA sowohl in eiweißgebundener, komplexierter Form (complexed PSA, cPSA), als auch in freier, ungebundener Form (freies PSA, fPSA) vor. Das Gesamt-PSA (totales PSA, tPSA) setzt sich aus diesen beiden molekularen Formen zusammen (Rowe et al., 2005).

Ziel der Festlegung eines PSA-Schwellenwertes ist es, eine möglichst hohe Sensitivität bei akzeptabler Spezifität der Prostatastanzbiopsie zu erreichen, wenn sie an diesem Wert zur Detektion eines PCa durchgeführt wird. Üblicherweise wird bei einem PSA-Wert $>4\text{ng/ml}$ die Indikation zur Durchführung einer Prostatastanzbiopsie gestellt (Rowe et al., 2005).

Carter et al. (1997) konnten in ihrer Studie jedoch zeigen, dass bereits 30% der Patienten mit einem tPSA $>5\text{ng/ml}$ an einem fortgeschrittenen PCa erkrankt waren und somit eine kurative Therapie nicht mehr möglich war.

Dies suggeriert, dass der optimale PSA-Wert zum Entdecken und Behandeln von Prostatakrebs niedriger zu wählen ist, jedoch riskiert man mit einem Herabsetzen der PSA-Grenze eine große Zahl unnötiger, belastender und kostspieliger Biopsien.

Labrie et al. (1996) wiesen daraufhin, dass die Spezifität bei PSA-Werten $<10\text{ng/ml}$ relativ gering ist. So konnte bei nur einem von vier Patienten mit tPSA-Werten zwischen 4 und 10 ng/ml ein maligner Tumor als Ursache der Werterhöhung diagnostiziert werden.

Durch das Hinzuziehen weiterer Parameter kann nicht nur die Spezifität, sondern auch die Sensitivität dieser diagnostischen Maßnahme verbessert werden. So erhöht die Berücksichtigung des fPSA/tPSA-Quotienten ($<20\%$) die Identifikation von Männern mit Prostatakrebs, die unter alleiniger Verwendung des tPSA-Wertes ($<4\text{ng/ml}$) nicht diagnostiziert worden wären (Catalona et al., 1993, 1998 et 1999; Recker et al., 2001).

Auch Veränderungen des PSA-Wertes bezogen auf einen bestimmten Zeitraum (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity), PSA-Verdopplungszeit (PSA-Doubling-Time)) können die PCa-Diagnostik erleichtern. So zeigte sich, dass bereits 5 Jahre vor Diagnosestellung eines PCa, eine PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von $>0,75\text{ng/ml/Jahr}$ beobachtet werden konnten (Teahan & Klotz, 2006).

1.3 Tumorklassifikation

Die Klassifikation des PCa erfolgt durch:

- ❖ Die Stadieneinteilung nach dem Tumor(T)-Nodes(N)-Metastases(M)-System (TNM-System): Das „Staging“ beschreibt die lokale Tumorausdehnung, den Lymphknotenstatus und das Vorliegen von Fernmetastasen.
- ❖ Die histologische und/oder zytologische Differenzierung: Das „Grading“ ermöglicht die Bestimmung des Differenzierungsgrades des untersuchten Gewebes und hat prognostische Bedeutung.

1.3.1 Das TNM-System

Die TNM-Klassifikation wurde, basierend auf Arbeiten von Pierre Denoix aus den Jahren 1943 und 1952, von der UICC (Union internationale contre le cancer) erarbeitet und eingeführt. Es handelt sich dabei um ein international anwendbares System zur Klassifikation von malignen Tumoren, dass derzeit weltweit die Vorreiterstellung aller Klassifikationssysteme einnimmt (Hermanek et al., 1997; Tobisu, 2005). Das „Staging“ ist zum einen für die Prognosestellung, zum anderen für die Einleitung angemessener therapeutischer Maßnahmen maßgebend (Grignon & Sakr, 1996).

In der TNM-Klassifikation wird die klinische Klassifikation (cTNM) von der histologischen Klassifikation (pTNM) unterschieden. Die klinische Klassifikation umfasst die Befunde, welche mittels körperlicher Untersuchung, bildgebender Verfahren, Endoskopie und weiteren diagnostischen Maßnahmen gewonnen werden.

Die pathologische Klassifikation basiert hingegen auf der histopathologischen Untersuchung des Operationspräparats (Abresch et al., 1987).

Das TNM-System unterliegt einer fortwährenden Modifikation und Anpassung, um die Korrelation zwischen Stadium und Prognose stetig zu verbessern.

1.3.1.1 Die T(Tumor)-Kategorie (UICC von 1992)

Die T-Kategorie beschreibt die Ausdehnung des Primärtumors. Insgesamt werden vier Stadien (T1-T4) mit den jeweiligen Untergruppen unterschieden.

Tab. 1 T-Stadien des PCa

T-Primärtumor	
Tx:	Keine Beurteilung des Tumors möglich
T0:	Kein Anhalt für einen Primärtumor
T1:	Tumor ist weder tast- noch sichtbar (inzidentelles Karzinom)
T1a:	Zufälliger histologischer Befund in weniger als 5% des Resektates (TUR-P)
T1b:	Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des Resektates (TUR-P)
T1c:	Tumordiagnose durch Prostatabiopsie wegen PSA-Erhöhung ohne weiteren klinischen Anhalt für ein PCa
T2:	Tumor auf die Prostata begrenzt
T2a:	Tumorbefall der Hälfte eines Prostatalappens, oder weniger
T2b:	Tumorbefall von mehr als der Hälfte eines Lappens, aber einseitig
T2c:	Tumorbefall beider Prostatalappen
T3:	Tumorbefall durch die Prostatakapsel in extrakapsuläres Gewebe
T3a:	Einseitig extrakapsuläre Ausbreitung
T3b:	Beidseitig extrakapsuläre Ausbreitung

T3c:	Samenblaseninfiltration (ein- oder beidseitig)
T4:	Tumor ist fixiert und/oder infiltriert Nachbarstrukturen (außer Samenblasen)
T4a:	Tumordinfiltration des Blasenhalses, Sphincter externus und/oder Rektum
T4b:	Tumordinfiltration des M. levator oder Fixation an der Beckenwand

Quelle: Leitlinien für Prostatakrebs, 2005

1.3.1.2 Die N(Nodi lymphatici)-Kategorie

Die N-Kategorie gibt das Fehlen oder Vorhandensein und die Ausdehnung von regionären Lymphknotenmetastasen an (Lymphknotenstatus).

Tab. 2 N-Stadien des PCa

N-Regionäre Lymphknoten	
Nx:	Keine Beurteilung möglich
N0:	Keine regionären Lymphknotenmetastasen nachweisbar
N1:	Lymphknotenmetastase bis zu einem Durchmesser von 2cm in solitärem Lymphknoten
N2:	Lymphknotenmetastase(n) mit einem Durchmesser zwischen 2 und 5cm in solitären oder multiplen Lymphknoten
N3:	Lymphknotenmetastasen mit mehr als 5cm im größten Durchmesser

Quelle: Leitlinien für Prostatakrebs, 2005

1.3.1.3 Die M(Metastase)-Kategorie

Die M-Kategorie gibt das Fehlen oder Vorhandensein von Fernmetastasen an.

Tab. 3 M-Stadien des PCa

M-Fernmetastasen	
Mx:	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0:	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1:	Vorhandensein von Fernmetastasen

Quelle: Leitlinien für Prostatakrebs, 2005

1.3.2 Das Grading des Prostatakarzinoms

Es existieren verschiedene Grading Systeme, die sich zum einen auf rein histologische, zum anderen auf histologische und zytologische Kriterien beziehen (Frohmüller, 1986). Den Systemen gemeinsam ist der Versuch eine prognostisch aussagekräftige Einteilung für das Prostatakarzinom zu erstellen.

Das Grading System nach Gleason wird diesem Anspruch am besten gerecht. Es handelt sich dabei um das derzeit am meisten angewandte und von der World Health Organization empfohlene System weltweit (Epstein et al., 2006).

1.3.2.1 Das Gleason Grading System

Das Grading System nach Gleason beruht auf der histomorphologischen Betrachtung des Prostatagewebes. Die histologische Struktur im Prostatakarzinom wird in Vergleich zu der ursprünglichen, benignen Histoarchitektur gesetzt, detailliert beschrieben und darauf aufbauend beurteilt. Entsprechend dem glandulären Wachstumsmuster erfolgt schließlich die Einteilung zu einer der fünf Stufen, die im Gleason Grading

unterschieden werden. Grad 1 und 2 beschreiben hierbei gut differenzierte, Grad 3 mäßig differenzierte und Grad 4 und 5 schlecht differenzierte Tumorareale (Gleason, 1990).

- Grad 1:** Umschriebener Herd von gleichförmig runden mittelgroßen Drüsen in dichter Lagerung; minimale Stromainvasion
- Grad 2:** Weniger gut umschriebene Herde mit noch weitgehend runden mittelgroßen Drüsen mit geringer Stromainvasion
- Grad 3:** Irreguläre deutlich infiltrative Verbände aus unregelmäßig geformten Drüsen; beginnendes Auftreten papillärer und kribriformer Strukturen
- Grad 4:** Infiltrierendes, konfluierendes glanduläres Epithel, mit kribriformen Strukturen und Fusion zu irregulären Verbänden
- Grad 5:** Infiltrative, z.T. gut abgrenzbare Herde aus soliden Tumorzellverbänden mit zentraler Nekrose (Komedokarzinom); Drüsengewebe kaum noch abgrenzbar

Zur Erstellung des Gleason-Scores finden die beiden am stärksten ausgedehnten Wuchsformen des Karzinoms Berücksichtigung, welche gemäß ihrer Gradeinteilung einer Punktzahl zwischen 1 und 5 zugeordnet werden. Die Summe aus den beiden ermittelten Gleason Gradeinteilungen ergibt letztlich den Gleason-Score, welcher Werte zwischen 2 und 10 annehmen kann. Je niedriger der Score, desto besser ist das Karzinom differenziert.

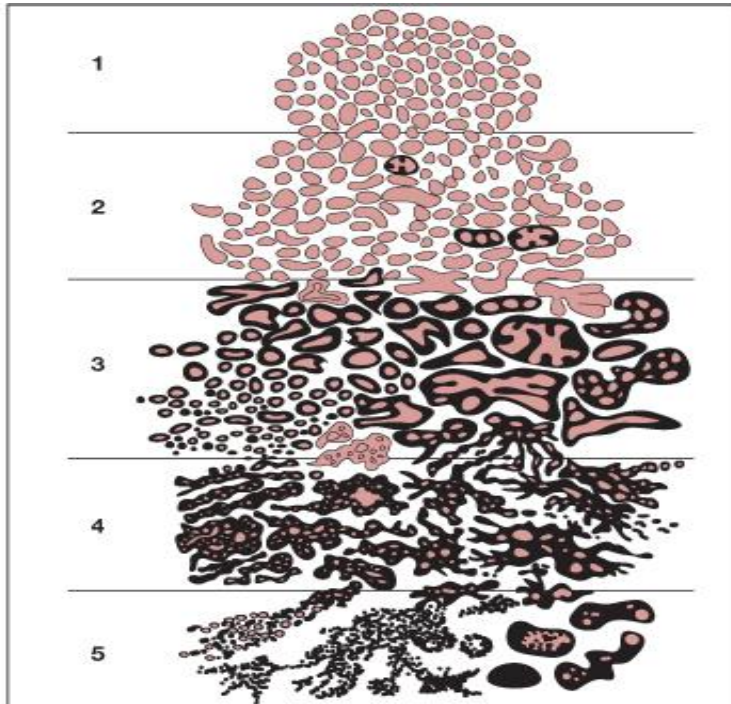


Abb. 1 Gleason-Grad Einteilung

Quelle: Böcker, Denk, Heinz, 2004

Seit dem Zusammentreffen von Experten im Rahmen des United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting 2005, wird nun neben den am häufigsten vorkommenden Wachstumsmustern auch gleichzeitig vorhandenes, geringer differenziertes Gewebe zur Berechnung des Scores miteinbezogen, auch wenn dieses nur wenige Prozent der Tumormasse ausmacht. Diese und weitere Neuerungen wurden eingeführt, um die prognostische Aussagekraft des Gleason Grading Systems zu verbessern (Epstein et al., 2006).

1.4. Therapie des Prostatakarzinoms

In Abhängigkeit von Staging und Grading des diagnostizierten PCa kann auf unterschiedliche Therapiemaßnahmen zurückgegriffen werden. Im Falle des lokal begrenzten PCa erfolgt die Behandlung mit kurativer Intention und bei den metastasierten Stadien mit palliativer Zielsetzung.

1.4.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Durch die Einführung der PSA-Wert- Bestimmung werden heute mehr als 70% der neu diagnostizierten PCa in einem lokal begrenzten Stadium detektiert (Kakehi et al., 2003; Stanford et al., 1999).

Für die Therapie des lokal begrenzten PCa stehen verschiedene potentiell kurative Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung: Die Radikale Prostatektomie, die externe (perkutane) Strahlentherapie oder die Brachytherapie (interstitielle Bestrahlung) (Messer et al., 2002).

Die „active surveillance“ (aktive Überwachung) stellt eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten dar, die grundsätzlich für einen kurativen Therapieansatz geeignet sind, ohne dass eine Intervention zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erforderlich ist.

Eine weitere, allerdings nicht kurative Behandlungsoption stellt das sogenannte „watchful waiting“ (abwartende Beobachtung) dar.

Welche dieser Behandlungsmethoden im Einzelfall eine adäquate Strategie darstellt, hängt unter anderem vom Alter des Patienten, von der histologischen Differenzierung des Tumors, von Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) und von den Präferenzen des Einzelnen ab (Horwich et al., 2002; Zellweger & Gasser, 2005).

1.4.1.1 Radikale Prostatektomie

Das klassische Indikationsgebiet für die radikale Prostatektomie stellt das organbegrenzte, nicht metastasierte PCa (pT1-2, N0, M0) dar. Bei der radikalen Prostatektomie erfolgt die Resektion der Prostata einschließlich Prostatakapsel, des prostatischen Anteils der Urethra, der beiden Samenblasen, sowie einer Blasenhalsmanschette mit dem Ziel der vollständigen Entfernung des tumorösen Gewebes (Finke, 1998).

Die radikale Prostatektomie kann auf perinealem, retropubischem und laparoskopischem Weg durchgeführt werden. In jüngster Zeit wird die Prostatektomie auch sog. roboterassistiert durchgeführt (Gasser et al., 2008).

Die perineale radikale Prostatektomie wurde im Jahre 1904 von Hugh Hampton Young entwickelt und erstmals durchgeführt (Anscher et al., 1995).

Der derzeit favorisierte retropubische Zugang wurde im Jahre 1947 von Millin eingeführt (Wöhr et al., 1997). Ein großer Vorteil dieser Vorgehensweise besteht in der Möglichkeit über denselben Zugang eine pelvine Lymphadenektomie zum Ausschluss von regionären Lymphknotenmetastasen durchzuführen.

Nach heutigem Wissensstand profitieren hauptsächlich Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren von einer lokalen Therapie, solange das Karzinom auf die Prostata beschränkt ist (Dearnaley & Melia, 1997; Zellweger & Gasser, 2005).

Die progressionsfreien 10-Jahres-Überlebensraten für das lokal begrenzte PCa nach Durchführung einer radikalen Prostatektomie werden stadienabhängig mit 70-90% angegeben (Catalona & Smith, 1994; Ohori et al., 1994; Walsh et al., 1994).

Bei einem lokal fortgeschrittenen Karzinom verschlechtern sich die Ergebnisse der progressionsfreien 10-Jahres-Überlebensraten auf 37-56%. In diesen Fällen ist eine alleinige chirurgische Therapie bei vielen Patienten nicht ausreichend. Adjuvante Maßnahmen werden empfohlen (Anscher et al., 1995).

Neben der Inkontinenz galt insbesondere die erektile Dysfunktion lange Zeit als unausweichliches Risiko für Patienten, die sich in kurativer Absicht einer radikalen Prostatektomie unterzogen. Durch gravierende Verbesserung der Operationstechnik, die der Arbeitsgruppe von Walsh und Donker (1982) zu verdanken ist, wurde die anatomische Lagebeziehung der neurovaskulären Bündel zur Prostatakapsel besser verstanden und darauf basierend, die nervenerhaltende Operationsmethode etabliert. Die nervenschonende Operationstechnik sollte aber möglichst nicht auf Kosten der Radikalität und Tumorfreiheit gehen.

Der histologische Nachweis von Tumorgewebe im Absetzungsrand, wie von Swindle et al. (2005) beschrieben, ist mit einer erhöhten Rate an Tumorrezidiven verbunden.

Seit der Arbeit von Walsh und Donker (1982) ist der postoperative Erektionserhalt zu einem wichtigen Qualitätsmerkmal der radikalen Prostatektomie als auch des jeweiligen Operateurs geworden. Dies ist sicherlich, neben vielen weiteren Faktoren, auch einer der Gründe, die es erschweren objektive Zahlen bezüglich der Kontinenz- und Potenzraten zu bekommen.

So konnten Litwin et al. (1998) in ihrer Untersuchung zeigen, dass es deutliche Unterschiede bei der Beurteilung des postoperativen Outcomes gibt, je nachdem ob der Operateur oder der Patient selbst das Ergebnis beurteilt.

Heute werden nicht nur die klassischen Operationsverfahren wie die retropubische oder perineale radikale Prostatektomie bezüglich der Erektionsfähigkeit beurteilt, sondern insbesondere auch die neuen laparoskopischen und roboterassistierten Operationen.

In der Arbeit von Touijer et al. (2008) werden Ergebnisse der retropubischen mit den Ergebnissen der laparoskopischen nervenschonenden radikalen Prostatektomie verglichen. Im 12-Monats-Follow-up konnte hinsichtlich der Erektionsrate, die bei annähernd 60% lag, kein Unterschied aufgezeigt werden.

Auch Pow-Sang et al. (2007) kamen bezüglich der funktionellen Ergebnisse zwischen der offenen, laparoskopischen und roboterassistierten radikalen Prostatektomie zu vergleichbaren Ergebnissen.

In den neuen S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Urologie (2009) wird die Zahl der Männer, die ohne Hilfsmittel Geschlechtsverkehr durchführen können, mit 56% angegeben.

Auch die Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie stellt noch ein herausforderndes Problem dar. In einem Review von Bauer et al. (2009)

wird eine schwankende Inzidenzrate für die postoperative Belastungsinkontinenz von 1-48% angegeben.

Die enorme Schwankungsbreite lässt sich auf unterschiedliche Definitionen der Harninkontinenz, auf die Erfahrung des Operateurs und auf das Alter des Patienten zurückführen.

So zeigten Stanford et al. (2000), dass sowohl die postoperative Sexualfunktion, als auch die Inkontinenzrate altersabhängig ist. 13,8% der 75-79-jährigen klagten 18 Monate nach dem operativen Eingriff über Inkontinenz, während sich nur 0,7-3,6% der jüngeren Patienten von dieser Komplikation betroffen sahen.

Insgesamt wird die Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie als gut angegeben und ein Großteil der Patienten würde sich in gleicher Situation erneut für den operativen Eingriff entscheiden (Stanford et al., 2000).

1.4.1.2 Perkutane Strahlentherapie

Für den Erfolg der perkutanen Strahlentherapie wurde eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen. Parallel steigt die strahlenbedingte Nebenwirkungsrate bei konventionellen perkutanen Bestrahlungen über 70Gy deutlich an. Die kurative Bestrahlungsdosis in der Behandlung des PCa wird mit 60-70Gy angegeben (Sauer, 2001).

Durch fortwährende technische Neuerungen konnte eine Dosisescalation in der Prostata und eine Schonung des periprostatichen Gewebes erreicht werden.

In der 3D-Konformationsstrahlentherapie wird mit Hilfe eines Planungs-CT virtuell die Zieldosis und die zu erwartende Strahlenbelastung für sensible Nachbarstrukturen errechnet. Die Prostata wird in mehreren Ebenen bestrahlt. Eine Strahlendosis der Prostata bis 78Gy ist erreichbar, bei akzeptablen Dosen und Nebenwirkungen benachbarter Strukturen.

Bei der Intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) kann der Querschnitt des Strahlenfeldes inhomogen in der Stärke moduliert

werden. Die IMRT ermöglicht somit eine hochdosierte Bestrahlung bis 90Gy mit moderatem Nebenwirkungsprofil.

Abhängig von der Tumorkonstellation sind bei der perkutanen Strahlentherapie zwischen 35 und mehr als 40 Sitzungen erforderlich, so dass sich der Behandlungszeitraum über mehrere Wochen erstreckt (Aus et al., 2005; Heidenreich et al., 2008; Morris et al., 2005).

1.4.1.3 Brachytherapie (interstitielle Strahlentherapie)

Eine weitere Alternative in der Behandlung des lokal begrenzten PCa stellt die Brachytherapie dar. Sie ermöglicht zum einen die direkte Applikation hoher Dosen unmittelbar am Tumor und gleichzeitig eine niedrige Dosis für das angrenzende Gewebe durch den steilen Dosisabfall zur Umgebung. Voraussetzung für die Indikation zur interstitiellen Strahlentherapie, ist der Ausschluss tumorbefallener Lymphknoten und hämatogener Metastasen. Unterschieden werden eine permanente Implantation mit Strahlern niedriger Dosisleistung (Jod-125, Palladium-103) und eine Afterloading-Therapie mit Strahlern hoher Dosisleistung (Iridium-192) (Deger et al., 2003).

Die interstitielle Bestrahlung hat in den letzten Jahren in der Behandlung des organbegrenzten PCa stetig an Bedeutung gewonnen, da sie bei adäquater, risikoadaptierter Patientenselektion bezüglich der progressionsfreien Überlebensraten wahrscheinlich vergleichbare Ergebnisse bzw. Erfolge wie die radikale Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie erzielt (Potters, 2003; Ragde et al., 2000; Zelefsky et al., 1999).

Die häufigsten Nebenwirkungen nach Durchführung einer interstitiellen Strahlentherapie stellen irritative und obstruktive Miktions- und Defäkationsbeschwerden dar. Auch eine erektile Dysfunktion kann als Folge der Behandlung auftreten, jedoch in einem geringeren Maße wie nach operativer Intervention (Brandeis et al., 2000).

1.4.1.4 Active Surveillance und Watchful Waiting

Das mittlere Erkrankungsalter für PCa in Deutschland liegt etwa bei 69 Jahren. Die Zahl der Sterbefälle hat in Folge der demographischen Entwicklung mit der Zunahme älterer Männer in der Bevölkerung, seit 1980 zwar um 30% zugenommen, die altersstandardisierte Sterberate ist aber um 20% gefallen. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten der an PCa erkrankten Männer liegen in Deutschland zwischen 83% und 94% (GEKID/RKI, 2010).

Vor diesem Hintergrund rücken defensive Behandlungsstrategien wie die aktive Überwachung (active surveillance) und die abwartende Beobachtung (watchful waiting) immer mehr in den Vordergrund.

Die aktive Überwachung stellt, wie zuvor bereits erwähnt, eine Option für Patienten dar, die grundsätzlich für eine kurative Therapie geeignet sind, ohne dass ein Eingriff zum Zeitpunkt der Diagnose erforderlich ist. Das Konzept verfolgt zwei Ziele: Eine kurative Maßnahme nur dann durchzuführen, wenn das PCa progredient ist sowie Therapiekomplikationen bei einem nicht fortschreitenden PCa zu vermeiden. Das Risiko der aktiven Überwachung besteht darin, dass die Therapie bei Tumorprogress nicht rechtzeitig eingeleitet wird (Parker, 2004).

Mehrere Phase-2-Studien beschäftigten sich bereits mit dem Stellenwert der aktiven Überwachung in der Therapie des lokal begrenzten PCa (Chen et al., 2003; Choo et al., 2002; Khan et al., 2003; Mohler et al., 1997; Patel et al., 2004). Untersucht wurden ausschließlich lokal begrenzte Tumoren der Kategorie T1, 2 mit geringem Aggressionspotenzial und PSA-Werten unter 15 ng/ml, die für eine kurative Therapie geeignet waren. Insgesamt wurden in den fünf genannten Studien 451 Patienten anhand dieser Kriterien ausgewählt. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 40 Monaten hatten 8-33% der Patienten einen Progress, die bei der Hälfte innerhalb von 33 Monaten auftrat (Martin et al., 2006). Das tumorspezifische Gesamtüberleben

betrug 100%, bei einem Fall wurden Knochenmetastasen beobachtet (Chen et al., 2003).

Die vom britischen National Institute of Clinical Excellence veröffentlichte Leitlinie im Jahre 2008 empfiehlt bei einer allgemeinen Tendenz zur Übertherapie die aktive Überwachung als Therapie für das lokal begrenzte PCa mit geringem Risiko, während sie die Behandlungen radikale Prostatektomie, Brachytherapie und perkutane Bestrahlung als Optionen nennt (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008).

Watchful waiting bedeutet langfristiges Beobachten von Patienten, die erst bei Auftreten von Symptomen palliativ behandelt werden. Nachdem heute die meisten Tumoren in der Kategorie T1c diagnostiziert werden und die mediane Zeit von der Diagnose dieser nicht tastbaren Karzinome bis zum Tod in Abhängigkeit von Alter und Aggressivität des Tumors etwa 10 bis 14 Jahre beträgt, wird ein älterer, multimorbider Patient von einer aktiven Therapie vermutlich keine erhöhte Lebensqualität erwarten können (Walsh et al., 2007). Das lassen auch Studien vor und kontrollierte Studien aus der PSA-Ära erwarten (Allaf & Carter, 2005).

Die abwartende Beobachtung (watchful waiting) des Krankheitsverlaufs stellt somit bei Männern mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren eine wichtige Alternative im Umgang mit dem lokal begrenzten PCa dar (Zellweger & Gasser, 2005).

Die derzeitigen diagnostischen Möglichkeiten erlauben es derzeit noch nicht, den genauen Krankheitsverlauf des einzelnen Patienten präzise vorherzusagen. Künftiges Ziel medizinischer Bemühungen sollte es daher sein eine bessere individuelle Risikoabschätzung voranzutreiben, um so das Risiko einer Über- bzw. einer Unterbehandlung zu minimieren (Bermejo et al., 2004).

1.5 Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (HRPCa)

Trotz einer initial hohen Ansprechrate des fortgeschrittenen PCa (annähernd 80%) auf die Durchführung einer androgen-ablativen Therapie, stellt sich in der Regel nach einem durchschnittlich progressionsfreien Intervall von 12-18 Monaten bei einem Großteil der Patienten eine Therapieresistenz ein (Crawford, 1992; Isaacs, 1999).

Es entsteht ein hormoninsensitives Stadium, in welchem das PCa selbst bei Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau einem weiteren Progress (PSA-Wiederaufstieg) unterliegt (Petrylak, 2003).

1.5.1 Entstehung der Hormonresistenz

Derzeit besteht die Auffassung, dass das androgenunabhängige Wachstum einer multifaktoriellen Genese unterliegt (Petrylak, 2003).

In zahlreichen experimentellen Studien und Untersuchungen konnten Vorgänge aufgezeigt werden, die ein Mitwirken verschiedener Faktoren in der Entstehung des HRPCa nahe legen.

Die gängigsten Erklärungsansätze sind:

- ❖ Theorie der klonalen Selektion
- ❖ Adaptionstheorie
 - Amplifikation des Androgenrezeptor-Gens
 - Mutation des Androgenrezeptor-Gens
 - Veränderungen im p53-Tumorsuppressorgen
 - Verminderte bcl-2 Expression

1.5.1.1 Theorie der klonalen Selektion

Die Theorie der klonalen Selektion geht davon aus, dass das PCa schon vor Beginn einer Hormontherapie aus einer Vielzahl von phänotypisch unterschiedlichen Zellklonen besteht (Prinzip der primären Heterogenität). Hierbei können androgenabhängige von androgenunabhängigen Klonen unterschieden werden (Isaacs, 1999; Logothetis et al., 1994).

Die androgenabhängigen Zellen sind in ihrem Bestand und in ihrer Proliferation auf eine ausreichende Androgenstimulation angewiesen. Ein Androgenentzug führt bei diesen Zellen zur Apoptose.

Die androgenunabhängigen Zellen sind im Gegensatz hierzu völlig autonom gegenüber einer androgenen wachstumsstimulierenden Wirkung, so dass der Einsatz einer androgen-ablativen Therapie letztlich zu einem Selektionsvorteil der androgenunabhängigen Zellen führt.

Untersuchungen an einem Prostata-Adenokarzinom-Modell (Dunning-R-3327-H-Prostata-Adenokarzinom) festigen die Annahme, dass ein erneuter Progress des PCa nach Androgenentzug, auf das Wachstum von androgenunabhängigen Zellen, die bereits bei Initiierung der Therapie im Tumor existiert haben, zurückzuführen ist (Isaacs et al., 1978; Smolev et al., 1977).

1.5.1.2 Adaptionstheorie

Dieser Erklärungsansatz geht von primär homogenen, androgen-abhängigen Zellen im PCa aus, die sich im Verlauf einer Hormontherapie an die veränderte, androgenarme Umgebung adaptieren und dies somit zur Entwicklung einer sekundären Tumorheterogenität führt.

Die **Amplifikation des Androgenrezeptors (AR)** wird als ein möglicher Adaptionsmechanismus diskutiert. Experimentelle Studien haben gezeigt, dass nahezu ein Drittel der PCa, die während einer Hormontherapie einen erneuten Progress aufzeigen, Androgenrezeptor-Gen-Amplifikationen aufweisen, diese jedoch bei unbehandelten PCa nicht nachzuweisen sind (Bubendorf et al., 1999; Koivisto et al., 1997). Die Vervielfältigung des

Androgenrezeptor-Gen führt zu einer erhöhten Androgenrezeptordichte (Up-Regulation) in den Zellen, die selbst bei sehr niedrigen Androgenspiegeln (Hormontherapie) ein weiteres Wachstum erlaubt (Kallionemi & Visakorpi, 1996). Die Up-Regulation des Androgenrezeptors und der transkriptionalen Aktivität konnte in LNCaP-Zelllinien beobachtet werden (Kokontis et al., 1994). Diese Resultate festigen die Annahme, dass die AR-induzierte Signalkaskade eine zentrale Rolle in der Entstehung des hormonrefraktären PCa einnimmt.

In der **Mutation des Androgenrezeptor-Gen** wird ein weiterer Erklärungsansatz für die Entwicklung des androgenunabhängigen Wachstums gesucht. Taplin et al. (1995) analysierten die AR-Gene von zehn an HRPCa erkrankten Patienten und konnten bei 50% der sequenzierten DNA-Abschnitte Punktmutationen im AR-Gen nachweisen. Des Weiteren wurden funktionelle Änderungen an zwei der fünf mutierten Androgenrezeptoren aufgezeigt, die nun auch durch Östrogene und Progesteron aktiviert werden konnten.

Experimente von Fenton et al. (1997) und Veldscholte et al. (1990) belegen diese Ergebnisse. So konnte gezeigt werden, dass Mutationen in der Hormon-Bindungs-Domäne mit Veränderungen der Liganden-Spezifität einhergehen und somit neben Androgenen auch Substanzen wie Progesteron, Estradiol und sogar Antiandrogene fähig sind als Liganden des AR die Signalkaskade zu aktivieren.

Auch ein verstärktes Vorkommen von **Mutationen im p53-Tumorsuppressorgen**, sowie ein erhöhter Spiegel an p53-Proteinen vor allem in metastasierten, HRPCa konnte in verschiedenen Studien aufgezeigt werden. So konnte in 94% der Patienten mit einem HRPCa und nur in 22% der Patienten mit einem PCa in einem frühen Stadium ein erhöhter p53-Proteinspiegel und Veränderungen im zugrundeliegenden Gen demonstriert werden (Heidenberg et al., 1995).

Die **bcl-2 Expression** steht in engem Zusammenhang mit der Apoptose. Eine vermehrte Expression des bcl-2 Protoonkogens verhindert die

Initiierung des Zelltodes, während ein vermindertes Vorkommen mit einer gesteigerten Apoptoserate korreliert ist.

Untersuchungen des HRPcCa und des androgenabhängigen PCa zeigten große Unterschiede in Bezug auf die bcl-2 Expression. War das bcl-2 Protoonkogen in 13 von 19 androgenabhängigen PCa nicht zu detektieren, so konnte im HRPcCa eine Überexpression des Apoptose inhibierenden bcl-2 Protoonkogens nachgewiesen werden. Eine positive Korrelation zwischen der zunehmenden bcl-2 Expression und der Entwicklung des PCa vom lokal begrenzten zum hormonrefraktären Stadium wird beobachtet (McDonnell et al., 1992).

1.5.2 Therapie des metastasierten und hormonrefraktären Prostatakarzinoms

1.5.2.1 Hormontherapie

Die Therapie der Wahl beim metastasierten PCa stellt die Hormontherapie dar. Ziel dieser Behandlungsmethode ist die Absenkung des Serumtestosteronspiegels auf Kastrationsniveau, um somit die Tumorzellstimulation durch männliche Hormone zu hemmen und letztlich eine vorübergehende Tumorregression zu erreichen.

Die Androgendeprivation kann mittels chirurgischer (bilaterale Orchiektomie), oder medikamentöser Intervention (LHRH(Gonadotropin-releasing-hormone)-Analoga) initiiert werden (Crawford et al., 1989).

Durch die **bilaterale Orchiektomie** kann der Testosteronspiegel von ursprünglich 5 ng/ml auf <0,5 ng/ml reduziert werden. Insgesamt stellt die operative Entfernung des hormonproduzierenden Hodengewebes durch die Absenkung der zirkulierenden Androgene um annähernd 90% und einer 100%igen Compliance eine gute Option für die Behandlung symptomatischer Patienten dar, jedoch wird die medikamentöse

Alternative in der heutigen Zeit von einer Vielzahl der Betroffenen bevorzugt.

Bei den **LHRH-Analoga** handelt es sich um Agonisten des natürlich im Hypothalamus vorkommenden Hormons LHRH, die durch den Austausch von Aminosäuren im natürlichen Polypeptidhormon synthetisiert werden. Im Gegensatz zu dem natürlichen Hormon besitzen sie eine höhere Affinität zu den LH-Rezeptoren in der Hypophyse und eine höhere Resistenz gegenüber abbauenden Enzymen. Bewirkt die Gabe der LHRH-Analoga initial noch eine kurzzeitige Stimulation des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH) (Flare-up Phänomen), so führt die fortwährende Überstimulation der Hypophyse bereits nach wenigen Wochen zu einem Rezeptorenverlust (Down-Regulation) und folglich über eine sistierende LH- und FSH-Sekretion zu einer abnehmenden testikulären Testosteronproduktion.

Das initiale Testosteron-Flare-up als spezifischer Nebeneffekt der zuvor beschriebenen Behandlungsoption, verursacht bei 10 % der Patienten eine Zunahme von Metastasenschmerzen, eine subjektive Befundverschlechterung, als auch zunehmende Miktionsbeschwerden bei noch in situ befindlicher Prostata (Labrie et al., 1983).

Die Durchführung einer Androgenrezeptorblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen vier bis sieben Tage vor Beginn der medikamentösen Androgendeprivation, kann das Auftreten dieser unerwünschten Nebenwirkungen abwenden (Schulze & Senge, 1990).

Auch in der primären Gabe von **Antiandrogenen**, wie Flutamid, Cyproteronacetat und Bicalutamid, besteht weiterhin die Möglichkeit die Behandlung des fortgeschrittenen PCa einzuleiten. Die Antiandrogene entfalten ihre Wirkung, indem sie mit dem Testosteron um den Androgenrezeptor konkurrieren und diesen letztlich kompetitiv hemmen (Carroll et al., 2002). Die Datenlage zum Nutzen einer primären antiandrogenen Monotherapie ist jedoch widersprüchlich, so dass diese Form der Hormontherapie nicht uneingeschränkt empfohlen werden kann.

Im Durchschnitt unterliegt das PCa unter androgen-ablativer Therapie nach einem Zeitintervall von 12-18 Monaten einem erneuten Progress (Crawford, 1992). Obwohl das Wachstum des PCa zu diesem Zeitpunkt hormonunabhängig ist, besteht weiterhin die Möglichkeit, dass der Tumor auf Umstellungen der Hormontherapie anspricht.

So konnte gezeigt werden, dass Patienten, die unter einer Monotherapie mit einem LHRH-Analogen einem weiteren Progress unterlagen von der zusätzlichen Gabe eines Antiandrogens (komplette Androgenblockade) profitierten.

Stellt sich ein Rezidiv unter kompletter Androgenblockade ein, so ist in einigen Fällen durch den Wechsel des antiandrogenen Präparats oder durch Absetzen des Antiandrogens (Antiandrogenentzug) eine erneute Remission möglich (Reese & Small, 1999; Scher & Kelly, 1993).

Basierend auf verschiedenen Untersuchungen geht man davon aus, dass die Antiandrogene zum Teil unterschiedlich mit dem Androgenrezeptor interagieren, und somit das Auftreten einer Kreuzresistenz zwischen den einzelnen Präparaten nicht sehr wahrscheinlich ist. Scher et al. (1997) konnten diese Annahme bestätigen, indem sie in ihrer Studie bei 40% der Patienten, die mit Flutamid behandelt wurden und anschließend Bicalutamid erhielten einen deutlichen PSA-Abfall verzeichneten.

Ein klinisches Ansprechen auf Unterbrechung der antiandrogenen Therapie mit Flutamid konnte bei 30-40% der Patienten mit einem metastasierten PCa beobachtet werden (Scher & Kelly, 1993).

Bei erneutem Progress kann eine sekundäre Hormonmanipulation mit dem Einsatz von Aminogluthetimid, Ketokonazol, Glukokortikoiden oder Östrogenen versucht werden (Ryan & Small, 2003).

Aminogluthetimid blockiert mehrere Hydroxylierungsschritte und führt letztlich zu einer funktionellen Adrenalektomie. Sartor et al. (1994) konnten auf eine Aminogluthetimid- und Hydrokortisongabe ein biochemisches Ansprechen von annähernd 50% aufzeigen.

Ketokonazol ist ein Antagonist der adrenalen Steroidsynthese. Es blockiert effektiv die adrenale und testikuläre Androgenproduktion. Des Weiteren

wird ein direkter zytotoxischer Effekt bei Prostatakarzinomzellen diskutiert (Dixon et al., 1997).

In Untersuchungen von Small et al. (1997) fand sich bei hochdosierter Ketokonazolgabe in 62,5% ein signifikantes PSA-Ansprechen. Bei niedrigdosierter Ketokonazolgabe konnte bei 46% der Patienten ein PSA-Abfall $\geq 50\%$ verzeichnet werden (Harris et al., 2002).

Niedrig dosierte Kortikosteroide inhibieren die adrenocorticotrope Hormonsekretion über ein negatives Feedback. Tannock et al. (1996) zeigten in ihrer Studie, dass 20% der Patienten, die nur mit Prednison behandelt wurden, einer Verbesserung der Lebensqualität und/oder einem signifikanten PSA-Abfall unterlagen.

Auch die Gabe von Östrogenderivaten (u.a. Diethylstilbestrol (DES), Fosfestrol) findet in der Behandlung des HRPc seinen Einsatz. So konnten Orlando et al. (2000) und Smith et al. (1998) in ihren Studien auf die Gabe von DES bzw. Fosfestrol ein biochemisches Ansprechen von 43 bzw. 79% aufzeigen.

Bei weiterem Voranschreiten des Prostatakarzinoms steht mit dem Einsatz von zytostatisch wirksamen Substanzen eine zusätzlich palliative Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

1.5.2.2 Chemotherapie

Konnte in den letzten Jahrzehnten die Gabe verschiedener Chemotherapeutika (u.a. Antrazykline) keinen oder nur wenig Erfolg hinsichtlich Tumorkontrolle, Lebenszeitverlängerung und Schmerzlinderung erzielen, so eröffnete die Einführung der Taxane und seiner Abkömmlinge in der Behandlung des HRPc neue Perspektiven.

1.5.2.2.1 Mitoxantron

Mitoxantron ist ein Dihydroxyacendion-Derivat und zählt zur Stoffklasse der Antrazykline. Es entfaltet seine Wirkung, indem es die DNS interkaliert und somit die DNS- und RNS-Synthese unterbindet. Es blockiert den Zellzyklus in der G2-Phase und induziert die Apoptose.

Es ist dem Doxorubicin strukturverwandt, weist jedoch im Vergleich eine geringere Toxizität auf. So tritt die chronische Kardiotoxizität mit Kardiomyopathien und Herzinsuffizienz beim Mitoxantron seltener auf. Dosislimitierend ist die kumulative Myelosuppression, insbesondere die Leukopenie. Weitere Komplikationen wie Übelkeit, Erbrechen, Mukositis, Transaminasenerhöhung und diverse andere sind beschrieben (Wolff, 2005).

Die Wirkung von Mitoxantron in der Therapie des HRPcCa wurde unter anderem von Kantoff et al. (1999) untersucht. In dieser Studie erhielt ein Teil der 242 an HRPcCa erkrankten Patienten Mitoxantron in Kombination mit Hydrokortison (Gruppe 1), während der andere Teil Hydrokortison alleine (Gruppe 2) bekam. Diese beiden Therapiegruppen wurden bezüglich Gesamtüberleben und Lebensqualität verglichen. Bezogen auf das Gesamtüberleben konnte kein Unterschied in beiden Gruppen aufgezeigt werden (12,3 Monate (Gruppe 1) vs. 12,6 Monate (Gruppe 2)). Im Kombinationsarm konnte jedoch in annähernd 40% der Fälle eine deutliche Schmerzreduktion und somit eine Verbesserung der Lebensqualität verdeutlicht werden.

Tannock et al. (1996) konnten diese Ergebnisse mit Ihrer Studie bestärken. Auch hier wurde Mitoxantron und Prednison versus die alleinige Gabe von Prednison untersucht. Im Kombinationsarm konnte bei 38% der Patienten, im Prednisonarm in 21 % der Fälle eine Palliation erzielt werden.

Der Einsatz von Mitoxantron in der zytostatischen Behandlung des HRPcCa zeigt somit ein deutliches Ansprechen im Bereich Schmerzkontrolle und Verbesserung der Lebensqualität. Eine signifikante

Verlängerung des Gesamtüberlebens konnte bis jetzt jedoch nicht aufgezeigt werden.

1.5.2.2.2 Taxane (Docetaxel)

Bei den Taxanen handelt es sich um eine in den 90er Jahren eingeführte Gruppe zytostatisch wirksamer Substanzen. Docetaxel und Paclitaxel stellen Vertreter dieser Stoffklasse dar.

Die Taxane entfalten ihren antineoplastischen Effekt, indem sie die Polymerisation der Tubuli-Dimere zu Mikrotubuli beschleunigen und die Depolymerisation dieser verhindern. Die Funktion der Mikrotubuli besteht neben der Stabilisation der Zellstruktur und dem intrazellulären Stofftransport in der kontrollierten Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen während der Mitose. Aus dem Wirkmechanismus der Taxane resultiert somit eine pathologische Stabilisierung der Mitosespindel und folglich eine gestörte Zellteilung, veränderte Zellfunktionen und letztlich der Zelltod (Vaishampayan et al., 1999).

Des Weiteren bewirken die Taxane eine Phosphorylierung und somit Inaktivierung des bcl-2 Protoonkogens, so dass die zuvor abgesenkte Apoptoserate zunehmend gesteigert ist (Antorino et al., 2003).

Auch ein immunmodulatorischer Einfluss wird den Taxanen nachgesagt, jedoch sind die genauen Auswirkungen auf diesem Gebiet noch unklar (Tsavaris et al., 2002).

Docetaxel wird halbsynthetisch aus den Nadeln der europäischen Eibe hergestellt. Im Vergleich mit Paclitaxel weist das Docetaxel eine verstärkte zelluläre Affinität, eine prolongierte Wirkungsweise und eine effektivere Hemmung des bcl-2-Protoonkogens auf.

Zahlreiche Untersuchungen weisen daraufhin, dass die Docetaxel-basierte Chemotherapie hinsichtlich Lebensverlängerung, Lebensqualität und Remissionsrate Substanzen aus anderen Wirkgruppen (z.B. Mitoxantron), oder einer alleinigen Kortikosteroidgabe überlegen ist (Petrylak et al., 2004; Tannock et al., 2004).

In zwei Phase-3-Studien, die im Juni 2004 auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) präsentiert wurden, hat die Therapie mit Docetaxel alleine oder in Kombination mit Estramustin erstmals die Überlebenszeit von Patienten mit einem metastasierten, HRPcCa verlängern können (Petrylak et al., 2004; Tannock et al., 2004).

Tannock et al. (2004) untersuchten in der dreiarmligen Phase-3-Studie TAX 327 1006 HRPcCa-Patienten, welchen – jeweils kombiniert mit täglicher Prednison-Gabe – entweder Mitoxantron (12 mg/qm KOF alle 21 Tage), Docetaxel dreiwöchentlich (75 mg/qm KOF alle 21 Tage) oder wöchentlich (30 mg/qm KOF jede Woche in 5 von 6 Wochen) verabreicht wurde. Die Behandlungsdauer in allen drei Armen betrug 30 Wochen. Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit, zu den sekundären Endpunkten zählen Schmerzreduktion, ein PSA-Abfall $\geq 50\%$, objektive Remission und die Lebensqualität.

Unter der Docetaxelbehandlung konnte ein signifikanter Überlebensvorteil aufgezeigt werden. In beiden Docetaxel-Gruppen wurde eine mediane Überlebenszeit von 18,9 bzw. 17,4 Monaten, unter der Mitoxantron-Therapie von 16,5 Monaten beobachtet. Unter der dreiwöchigen docetaxelhaltigen Therapie zeigte sich zusätzlich eine verbesserte Schmerzkontrolle (35 vs. 22%) und eine erhöhte Ansprechrate des PSA-Wertes (45 vs. 32%). Am häufigsten traten hämatologische Nebenwirkungen, Fieber, Alopezie und Nausea auf. Die Hämatotoxizität (Grad 3 und 4) war unter der dreiwöchigen Docetaxel-Therapie mit 32 % gegenüber 22% bei Mitoxantron und 2% beim wöchentlichen Docetaxel-Schema höher.

Petrylak et al. (2004) verglichen in ihrer Phase-3-Studie SWOG 9916 die Kombination Docetaxel + Estramustin (60 mg/qm KOF alle 21 Tage + 3x280 mg für 5 Tage) mit Mitoxantron + Prednison (12 mg/qm KOF alle 21 Tage + 2x5 mg pro Tag). Primärer Endpunkt war auch hier das mediane Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das progressionsfreie Überleben, ein PSA-Abfall und das Auftreten von Nebenwirkungen. Bei den 770 an einem HRPcCa erkrankten Patienten

betrug die mediane Überlebenszeit unter der docetaxelhaltigen Therapie 18 Monate, während die Patienten unter Mitoxantron-Gabe eine mediane Überlebenszeit von 16 Monaten aufwiesen.

Das progressionsfreie Intervall (6 Monate vs. 3 Monate) war, ebenso wie der PSA-Abfall (50% vs. 27%), im Docetaxel/Estramustin-Arm dem Mitoxantron/Prednison-Arm überlegen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen konnten gastrointestinale (20% vs. 5%) und kardiovaskuläre Ereignisse (15% vs. 7%) unter Docetaxel-basierter Chemotherapie häufiger beobachtet werden, als im Mitoxantron/Prednison-Arm.

Die zuvor genannten Studien beziehen sich schwerpunktmäßig auf den lebenszeitverlängernden Effekt, der bei Durchführung eines Blocks mit Docetaxel-basierter Chemotherapie zu beobachten ist. Das Ansprechen des HRPc auf Gabe eines zweiten, als auch dritten Blocks an Docetaxel-basierter Zytostatikabehandlung, als auch Veränderungen hinsichtlich der Toxizität werden hier nicht angeführt.

1.6 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Erfassung der Effektivität und der Verträglichkeit nach wiederholter Applikation Docetaxel-basierter Chemotherapie in der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (HRPCa).

Zur Beurteilung der Effektivität sollen sowohl das biochemische Ansprechen (PSA-Abfall $\geq 50\%$, PSA-Abfall $< 50\%$, PSA-Progress), als auch die Überlebenszeit unter einfacher und wiederholter Docetaxel-Blockapplikationen miteinander verglichen werden.

Die Auswirkungen auf die Verträglichkeit sollen anhand des Unterschieds zwischen den erfassten Toxizitäten (gemäß der von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) erstellten Toxizitätskriterien (CTC)) unter der Einfach- und Mehrfachgabe von Docetaxel-basierter Chemotherapie ermittelt werden. Ergänzend soll ein Vergleich des Karnofsky-Index unter Einfach- und Mehrfachtherapie dargestellt werden.

2 Patienten, Material und Methodik

2.1 Datenerhebung und Erfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse.

In die Untersuchung wurden insgesamt 46 Patienten mit metastasiertem HRPCa eingeschlossen, die mit Docetaxel in der Zeit zwischen Dezember 2002 und September 2005 erstmalig in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg behandelt wurden und von denen gut dokumentierte Datensätze vorlagen.

Die Patientendaten wurden den in der Klinik geführten Patientenakten entnommen. Follow-up Daten bezüglich Krankheitsprogress, Befinden oder Überleben wurden, falls nicht aus der Patientenakte eindeutig ersichtlich, entweder über ein standardisiertes Telefon-Interview mit Patient, Angehörigen oder Hausarzt oder in der Ambulanz generiert.

Anhand dieser Studie wurde mit der Hilfe verschiedener Parameter sowohl die Toxizität als auch Wirksamkeit wiederholter Docetaxel-Applikationen bei biochemischem Progress eines HRPCa im Intervall nach Docetaxelbehandlung untersucht und miteinander verglichen.

Im Zeitraum von 2002 bis 2005 wurden folgende Parameter bei den 46 Patienten mit HRPCa, die einen Block, bzw. mehrere Blöcke Docetaxel-basierter Chemotherapie erhielten, erfasst:

Datenerhebung:

- Demographische / Patientenbezogene Daten (siehe Anhang 8.2)
- Klinisch-pathologische und laborchemische Parameter (siehe Anhang 8.3 und 8.4)
- Therapiebezogene Daten (siehe Anhang 8.5)
- Toxizitätskriterien und Wohlbefinden (siehe Anhang 8.1 und 8.6)

Die Dokumentation der demographischen, patientenbezogenen Daten erfolgte unter anderem, um eine spätere Kontaktaufnahme mit den

Patienten oder den behandelnden Ärzten zu ermöglichen. Dieses Vorgehen diene der Ermittlung des Gesundheitszustandes und Wohlbefindens der Patienten nach dem stationären Aufenthalt, bzw. nach Verlassen der Nachsorge.

Blutbildparameter, die klinische Chemie und der Karnofsky-Index wurden vor, während und teilweise nach der Therapie regelmäßig kontrolliert und standardisiert dokumentiert.

Insbesondere die Erfassung des PSA-Wert-Verlaufs vor und unter Chemotherapie-Gabe, als auch der Nachsorgewerte spielte eine entscheidende Rolle in der Erfassung des individuellen Krankheitsverlaufs und des Progresses des HRPc unter Einfach- bzw. Mehrfachgabe der Docetaxel-basierten Chemotherapie.

Die Toxizität der Behandlung wurde gemäß den von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) erstellten Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria (CTC)) evaluiert und dokumentiert.

Sie geben Auskunft über das Nebenwirkungsprofil und über die Verträglichkeit der Docetaxel-basierten Chemotherapie und dienen der systematischen Einteilung von Nebenwirkungen. Sie werden im Anhang näher erläutert (Anhang 8.1).

Die Toxizitätskriterien wurden bei der Aufnahme der Patienten vor Gabe der Docetaxel-basierten Chemotherapie standardisiert erhoben.

Das biochemische Ansprechen auf die Docetaxelbehandlung, die in allen Fällen unter Fortführung der Androgendeprivation durchgeführt wurde, wurde in einen PSA-Abfall $\geq 50\%$ oder $< 50\%$ unterteilt. Patienten, die unter Docetaxel-Applikation bis zum Abschluss eines 12-Wochen-Blocks einen PSA-Progress aufwiesen wurden als Therapieversager eingestuft.

2.2 Angewandte Therapieschemata

Insgesamt fanden in dem erfassten Zeitraum mit der Gabe von Docetaxel mono, Docetaxel in Kombination mit Estramustinphosphat und Docetaxel plus Mitoxantron drei verschiedene Therapieschemata in der Behandlung der 46 an HRPcCa erkrankten Patienten Anwendung.

Einem Großteil der Patienten (n=28) wurde lediglich ein Block an Docetaxel-basierter Chemotherapie appliziert, während 13 Patienten insgesamt zwei Blöcke und 5 Patienten drei Blöcke erhielten.

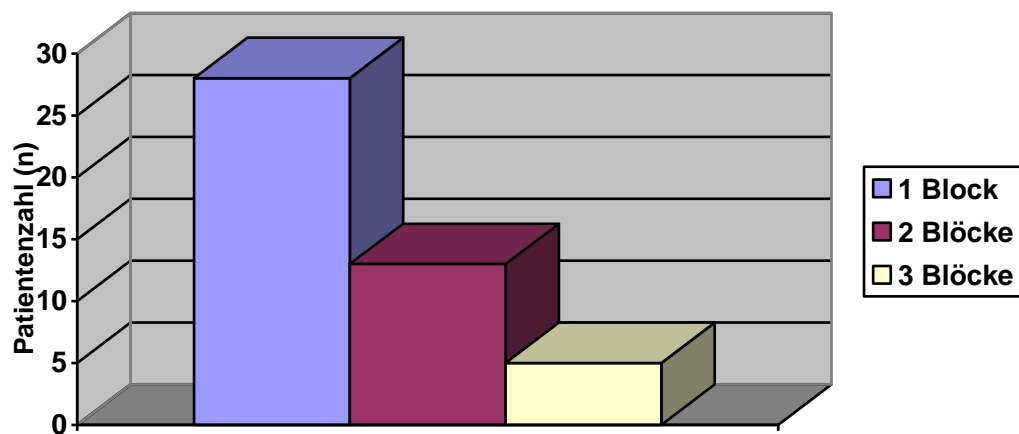


Abb. 2 Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Blöcken Docetaxel-basierter Chemotherapie

Die Chemotherapieschemata setzten sich wie folgt zusammen.

Tab. 4 Angewandte Therapieschemata

	Docetaxel Monotherapie (35mg/m ² , q 28)	Docetaxel (60mg/m ² , q 21) + Mitoxantron (12mg/m ² , q 21)	Docetaxel (35mg/m ² , q 28) + Estramustinphosphat (3 x 280mg, Tag 0-2)
Block 1 (n=46)	19	4	23
Block 2 (n=18)	14	0	4
Block 3 (n=5)	5	0	0

Im Anhang 8.7, 8.8 und 8.9 werden die angewandten Therapieschemata im Detail aufgezeigt.

Die individuelle Dosis des Zytostatikums für den einzelnen Patienten ergab sich aus den in den Therapieschemata festgelegten Dosierungen (siehe oben), bezogen auf die individuelle Körperoberfläche (KOF) des Patienten. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte unter Einbeziehung von Körpergröße und Körpergewicht mit Hilfe folgender Formel: $\sqrt{\text{Größe [in cm]} \times \text{Gewicht [in kg]} \times 0,01672}$ [Korrekturfaktor]

2.3 Statistische Auswertung

Alle statistischen Berechnungen erfolgten gestützt auf das Statistikprogramm SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, USA).

Verwendete Testverfahren:

- Um die Zeit bis zum Eintreten eines Endpunktes (hier: Tod) im Patientenkollektiv ermitteln zu können wurden Kaplan-Meier Kurven erstellt.
- Mit Hilfe der Log-Rank-Analyse wurde das Überleben verschiedener Subgruppen verglichen und die Überlebenszeiträume der Patienten gegenübergestellt.

- Das Eintreten von Ereignissen in den verschiedenen Subgruppen wurde mit Hilfe des χ^2 - bzw. Fisher's Exakt Test verglichen.
- Der Mann-Whitney-Test fand Anwendung bei der Gegenüberstellung metrischer Parameter zweier Gruppen. Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nicht-parametrischer statistischer Test, der insbesondere bei kleinen Fallzahlen ohne gesicherte Normalverteilung zur Anwendung kommt. Er dient zur Überprüfung von Signifikanz der Übereinstimmung zweier unabhängiger, derselben Grundgesamtheit zugehöriger Variablen.
- Verbundene Datensätze wurden mit Hilfe des Wilcoxon-Tests analysiert.
- Die Cox-Regressionsanalyse diente der multivariaten Berechnung unabhängiger Prognosefaktoren.
- Weiterhin wurden Konfidenzintervalle errechnet, bei denen es sich um Wertebereiche handelt, in denen die interessierenden Parameter der Grundgesamtheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit zu erwarten sind.

Je nach Fragestellung wurden verschiedene Testverfahren verwendet. Die errechneten p-Werte zeigen die Signifikanz des Testes auf. Es wurde stets ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 46 Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich aufgrund eines diagnostizierten HRPc in der Universitätsklinik Marburg einer Docetaxel-basierten Chemotherapie unterzogen.

Alle 46 Patienten mit HRPc erhielten 1 Block (Gruppe 1) Docetaxel-basierter Chemotherapie. 18 der 46 Patienten erhielten nach einer Behandlungspause von mind. 3 Monaten 2 Blöcke (Gruppe 2). Davon zeigten 16 Patienten im Block 1 ein biochemisches Ansprechen und 2 Patienten einen langsamen biochemischen Progress, der sich im behandlungsfreien Intervall deutlich beschleunigte. Weitere 5 der 18 Patienten aus Gruppe 2 wurden 3 Blöcke (Gruppe 3) Docetaxel-basierter Chemotherapie appliziert (Tab. 5).

Tab. 5 Verteilung der Anzahl der Patienten bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit (Anzahl der Behandlungsblöcke)

Gruppe	Behandlungsblöcke	Anzahl Patienten
1	mind. 1 Block	46
2	mind. 2 Blöcke	18
3	3 Blöcke	5

Das durchschnittliche Patientenalter bei Diagnosestellung des HRPCa der 46 Patienten betrug 65,8 Jahre (Tab. 6).

Tab. 6 Verteilung des Patientenalters bei Diagnosestellung des HRPCa

	N	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Alter bei Erstdiagnose HRPCa	46	65,78	7,192	42	77

Von 44 Patienten des Gesamtkollektivs (n=46) konnten Angaben über die primär durchgeführte Therapie erhoben werden. So erhielt im Vorfeld mit 70,5%, die Mehrheit der Patienten, eine antiandrogene Therapie als primäre Intervention. Einer radikalen Prostatektomie hatten sich 20,5% der Patienten unterzogen, eine primäre Radiatio wurde bei 9,1% initial durchgeführt.

Bei 2 Patienten konnten keine Daten bezüglich der Primärtherapie dokumentiert werden.

Tab. 7 Verteilung der Anzahl der primär durchgeführten Therapien

Therapie	Häufigkeit	prozentualer Anteil
Radikale Prostatektomie	9	20,5
Radiatio	4	9,1
Antiandrogene Therapie	31	70,5
Gesamt	44	100,0

3.2 Biochemisches Ansprechen (PSA-Verlauf) und Überleben unter Einfach- bzw. Mehrfachgabe Docetaxel-basierter Chemotherapie

Von den 46 Patienten, die mindestens einen Block Docetaxel-basierter Chemotherapie bekamen, konnte bei 26 (56%) Patienten ein biochemisches Ansprechen bzw. ein PSA-Rückgang von $\geq 50\%$ und bei weiteren 10 (22%) ein Abfall von $< 50\%$ verzeichnet werden. Die verbleibenden 10 Patienten (22%), die mit Docetaxel behandelt wurden zeigten sich primär therapierefraktär bzw. PSA-progredient. Sie wurden als Therapieversager eingestuft (Tab. 8).

Von den 26 Patienten, die einen PSA-Abfall von $\geq 50\%$ aufwiesen erhielten 11 (42,3%), von den 10 Patienten mit einem PSA-Ansprechen von $< 50\%$ erhielten 5 (50,0%) einen weiteren Block Docetaxel-basierter Chemotherapie. Von den 10 Patienten, die unter dem ersten Block einen langsamen PSA-Anstieg (Progress) verzeichneten, wurden 2 Patienten (20,0%) aufgrund eines beschleunigten Progresses im therapie- und behandlungsfreien Intervall, einer initial guten Verträglichkeit der ersten Docetaxel-Applikation und Fehlen adäquater Therapiealternativen ebenfalls einer erneuten Docetaxel-basierten Behandlung zugeführt.

Somit wurde insgesamt 18 Patienten des beobachteten Gesamtkollektivs von 46 Patienten, nach einer Behandlungspause von mindestens drei Monaten ein zweiter Block Docetaxel-basierter Chemotherapie appliziert. 20 der 36 Patienten, die im Block 1 ein biochemisches Ansprechen zeigten, erhielten letztlich keine weitere Chemotherapie-Gabe.

Von den 18 Patienten, die zusätzlich einen zweiten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie erhielten, wurde bei 13 Patienten (72%) ein PSA-Rückgang beobachtet: 5 Pat. Zeigten einen Abfall von $\geq 50\%$, 8 Pat. einen Abfall von $< 50\%$. Bei weiteren 5 Patienten (28%) zeigte sich der PSA-Verlauf jedoch progressiv (Tab. 8). Unter den Therapieversagern im

zweiten Block waren auch die beiden Patienten, die bereits im ersten Block kein Ansprechen erzielten.

Fünf der 18 Patienten, die bereits zwei Therapieblöcke erhielten, wurden bei erneutem biochemischem Progress im behandlungsfreien Intervall mit einem dritten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie behandelt. 8 der 13 Patienten, die im Block 2 einen PSA-Rückgang zu verzeichnen hatten, erhielten keine weitere Docetaxel-Applikation. Drei (60%) der fünf Patienten zeigten hier zum dritten Mal ein biochemisches Ansprechen (PSA-Abfall bei 2 Pat. (40%) $\geq 50\%$, bei 1 Pat. (20%) $< 50\%$) auf die Docetaxel-basierte Therapie. 2 Patienten (40%) wiesen zu diesem Zeitpunkt einen Progress auf (Tab. 8).

Tab. 8 Verteilung der Häufigkeit des Ansprechens auf Docetaxel-basierte Chemotherapie in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit

Gruppe	PSA-Abfall $\geq 50\%$	PSA-Abfall $< 50\%$	PSA- Progression
1 (1 Block, n=46)	26	10	10
2 (2 Blöcke, n=18)	5	8	5
3 (3 Blöcke, n=5)	2	1	2

Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose des HRPcA hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der applizierten Docetaxel-Gaben ($p=0,98$; Mann-Whitney-Test).

Unter den Patienten die mit einem PSA-Rückgang ($\geq 50\%$ versus $< 50\%$ PSA-Abfall) auf den ersten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie reagierten, schien die Höhe des biochemischen Ansprechens keinen Einfluss auf die Entscheidung für die Gabe eines weiteren Blocks gehabt zu haben ($p=0,7$; Fisher`s Exakt).

Die mediane Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs ($n=46$) vom Zeitpunkt der ersten Docetaxel-Gabe an betrug 16 Monate (Abb. 3) (Tab. 9).

Dagegen lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die mindestens 2 Blöcke erhielten, bei 35 Monaten (Tab. 9). Das mittlere Gesamtüberleben der 5 Patienten, die insgesamt 3 Blöcke erhielten, betrug 43 Monate.

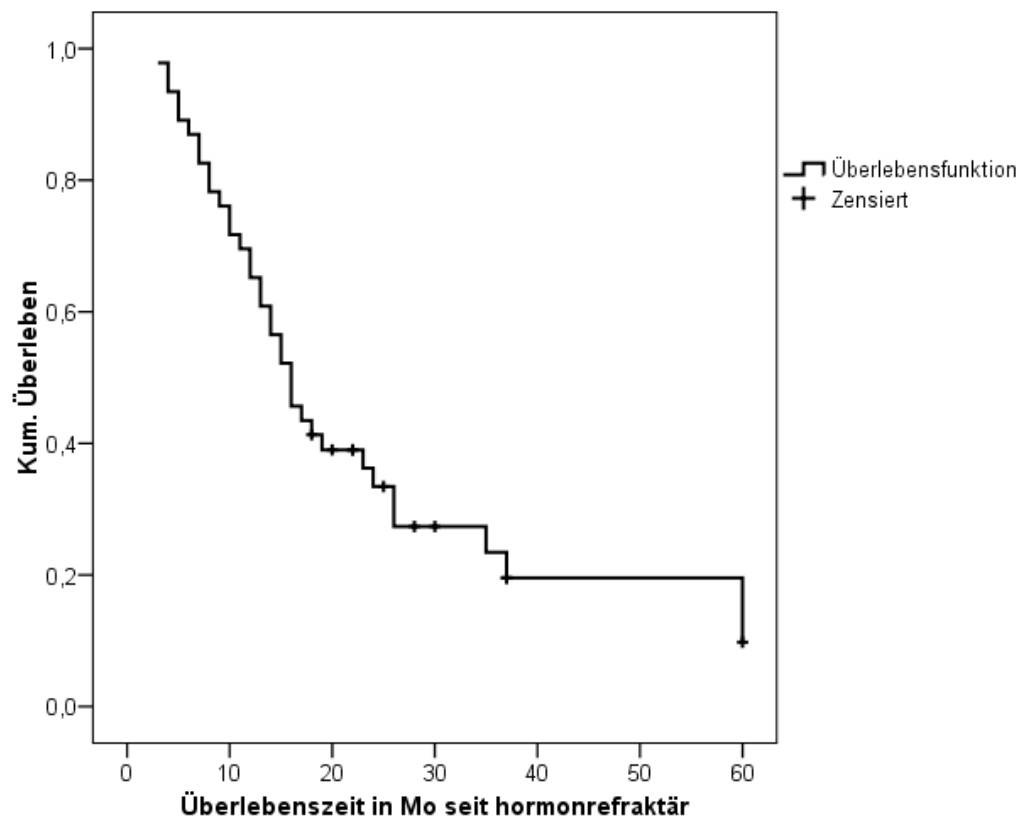


Abb. 3 Tumorspezifisches Gesamtüberleben aller Patienten, die mindestens einen Block Docetaxel-basierter Chemotherapie erhalten haben

Tab. 9 Verteilung der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Therapie (Anzahl der Blöcke)

		Mittelwert				Median			
				95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	N	Schätzer	Standard-fehler	untere Grenze	obere Grenze	Schätzer	Standard-fehler	untere Grenze	obere Grenze
mind. 1 Block	46	24,13	3,10	18,04	30,21	16,0	1,69	12,69	19,31
mind. 2 Blöcke	18	36,75	5,09	26,78	46,73	35,0	8,41	18,51	51,49

Das Überleben in Abhängigkeit vom Ansprechen ($\geq 50\%$ od. $< 50\%$ PSA-Abfall bzw. PSA-Progress) auf den ersten Docetaxel Block ergab ein medianes Gesamtüberleben für Patienten mit einem PSA-Rückgang von $\geq 50\%$, $< 50\%$, bzw. einem PSA-Progress von 19, 14 und 10 Monaten ($p=0,12$; log rank) (Tab. 10) (Abb. 4).

Tab. 10 Verteilung der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit vom Ansprechen auf den ersten Docetaxel Block

	Mittelwert				Median			
			95%- Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	Schätzer	Standard- fehler	untere Grenze	obere Grenze	Schätzer	Standard- fehler	untere Grenze	obere Grenze
PSA-Abfall $\geq 50\%$	25,96	4,0	18,12	33,80	19,0	4,57	10,05	27,95
PSA-Abfall $< 50\%$	26,20	7,55	11,39	41,01	14,0	2,11	9,87	18,13
PSA- Progression	12,56	2,88	6,91	18,20	10,0	4,47	1,24	18,77

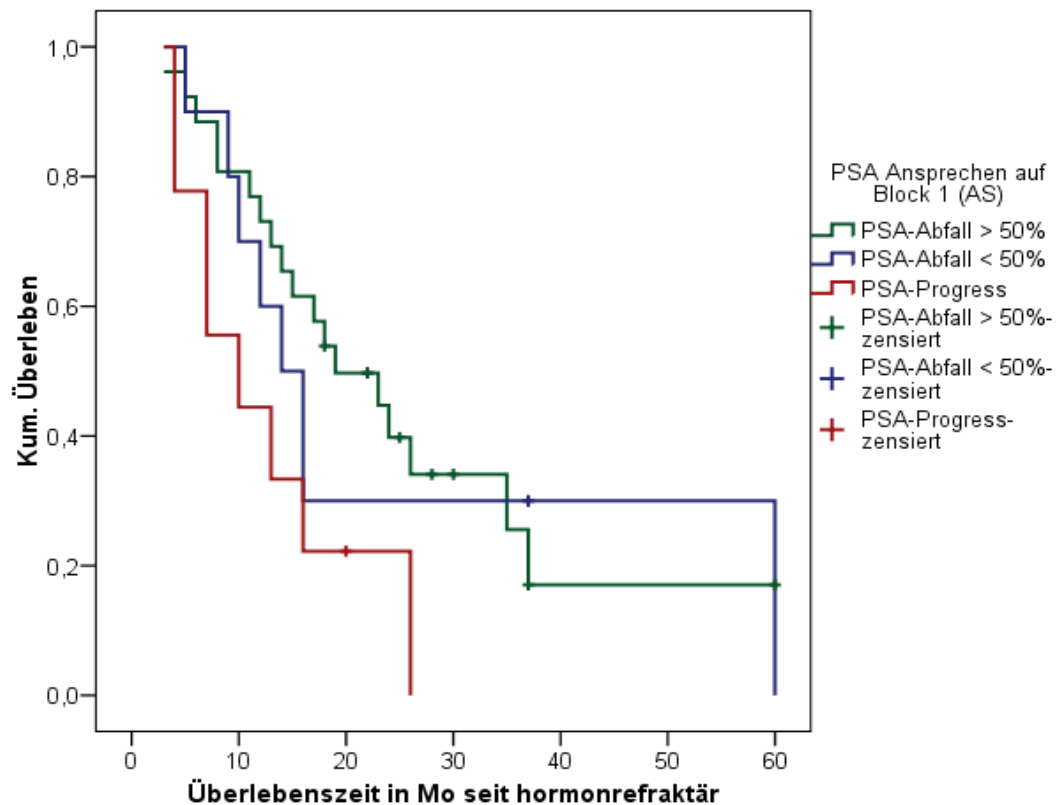


Abb. 4 Tumorspezifisches Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom PSA-Ansprechen auf Block 1

Des Weiteren wurde ein Vergleich bezüglich des tumorspezifischen Gesamtüberlebens der Patienten, die insgesamt nur einen Block ($n=28$) mit den Patienten, die mindestens zwei Blöcke ($n=18$) Docetaxel-basierter Chemotherapie erhielten, erstellt (Tab. 11; Abb. 5).

Hier lag das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die lediglich eine Blocktherapie erhielten bei 12 Monaten, während das mediane Gesamtüberleben der 18 Patienten, die zwei oder mehr Blöcke Docetaxel-basierter Therapie bekamen bei 35 Monaten lag und sich somit als signifikant länger erwies ($p<0,001$; log rank).

Auch in der Cox-Regressionsanalyse erwies sich die wiederholte Docetaxel-Gabe im Gegensatz zu biochemischen Ansprechen ($p=0,09$) als unabhängiger signifikant positiver Indikator für das Gesamtüberleben ($p=0,001$).

Tab. 11 Verteilung der Überlebenszeit in Monaten in Abhängigkeit von der Therapie (Anzahl der Blöcke)

		Mittelwert				Median			
				95%-Konfidenzintervall				95%-Konfidenzintervall	
	N	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze	Schätzer	Standardfehler	untere Grenze	obere Grenze
nur 1. Block	28	13,11	1,41	10,35	15,86	12,0	1,98	8,11	15,89
mind. 2 Blöcke	18	36,75	5,09	26,78	46,73	35,0	8,41	18,51	51,49

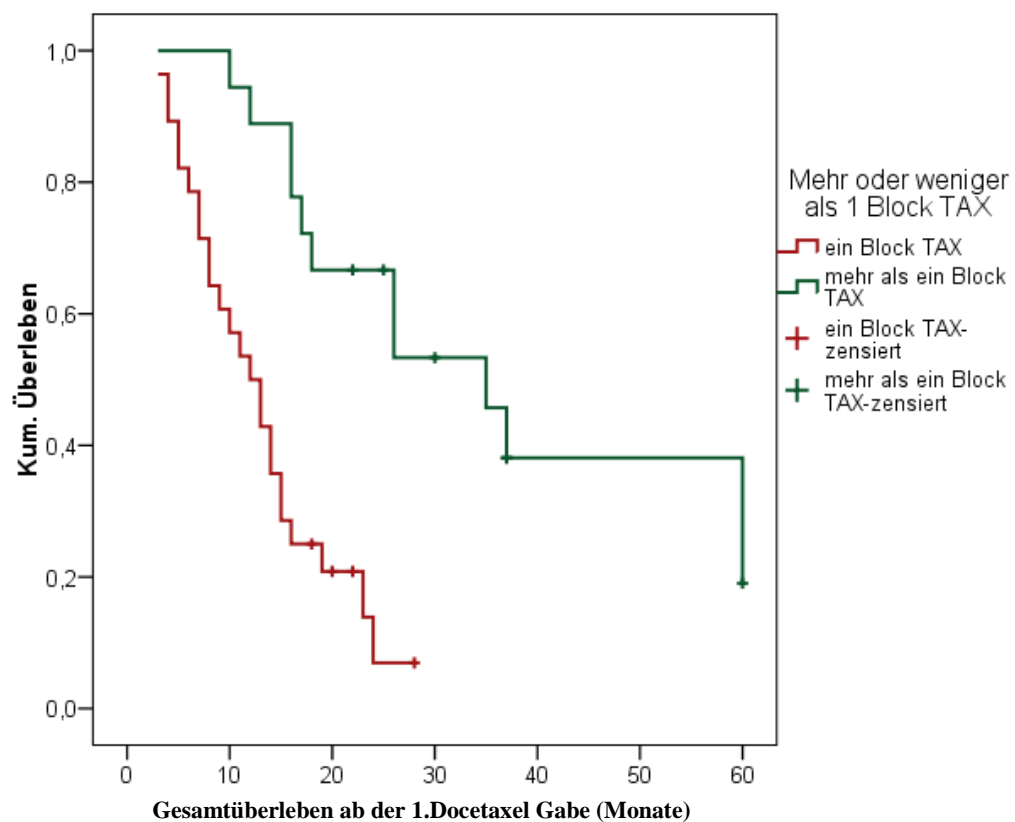


Abb. 5 Tumorspezifisches Gesamtüberleben in Abhängigkeit von der Anzahl der Docetaxel-Behandlungsblöcke

3.3 Toxizitätserfassung gemäß den Toxizitätskriterien (CTC - Common Toxicity Criteria) und Verlauf des Karnofsky-Index unter Einfach- bzw. Mehrfachgabe Docetaxel-basierter Chemotherapie

Die im Block eins aufgetretenen Toxizitäten sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tab. 12 Toxizität unter Block 1 (n=46)

Toxizität	Alle Patienten Zyklus 1 [%]	Responder* Block 1, die trotzdem nur 1 Block bekamen (n=20) [%]	Responder* Block 1, die ≥ 2 Blöcke bekamen (n=16) [%]
Hämaturie	6 (4)	5 (5)	6 (6)
Nausea	61 (13)	65 (15)	68 (0)
Erbrechen	41 (13)	50 (15)	31 (0)
Fieber	6 (0)	0	13 (0)
Diarrhoe	43 (6)	60 (10)	31 (0)
Stomatitis	33 (13)	35 (10)	37 (0)
Hautaffektionen	48 (13)	60 (20)	50 (0)
Dyspnoe	41 (11)	40 (5)	56 (19)
Alopezie	52 (6)	55 (5)	68 (6)
Gewichtsverlust	30 (0)	45 (0)	6 (0)
Neurotoxizität	28 (2)	30 (5)	31 (0)
Leukozytopenie	43 (11)	55 (10)	44 (12)
Thrombozytopenie	11 (2)	10 (0)	12 (6)
Anämie	61 (9)	60 (10)	63 (0)

* Responder: PSA-Ansprechen von $> / < 50\%$. Die in Klammern angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Grad 3/4 Toxizität.

Die häufigsten Toxizitäten, die bei den Patienten (n=46) unter Block 1 der Docetaxel-basierten Chemotherapie auftraten waren Nausea (61%), Anämie (61%), Alopezie (52%) und Hautaffektionen (48%). Am wenigsten

häufig traten Fieber (6%), Hämaturie (6%) und eine Thrombozytopenie (11%) auf. Die anderen Toxizitätskriterien wie Neurotoxizität (28%), Gewichtsverlust (30%), Stomatitis (33%), Dyspnoe (41%), Erbrechen (41%), Diarrhoe (43%) und Leukozytopenie (43%) wurden im Gesamtkollektiv in aufsteigender Häufigkeit beobachtet.

13% aller Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Stomatitis oder Hautaffektionen während der ersten Docetaxel Blocktherapie, wiesen gemäß der Toxizitätseinteilung mit Grad 3/4 eine erhöhte Toxizität auf.

Der Karnofsky-Index aller Patienten nahm im Median während der Behandlung im Block 1 von 90% auf 80% ab ($p=0,04$; Wilcoxon).

Vergleicht man die aufgetretene Toxizität unter Block 1 zwischen den Respondern, die insgesamt nur eine Docetaxel Blocktherapie erhielten ($n=20$) und den Respondern, die mindestens zwei Blöcke bekamen ($n=16$), so schien die im Block 1 aufgetretene allgemeine Toxizität keinen Einfluss auf die Applikation eines zweiten Docetaxelblockes gehabt zu haben.

Hier zeigte sich bis auf wenige Ausnahmen eine relativ gleichmäßige Verteilung bezüglich des Auftretens der Toxizitäten. Auffällig war lediglich eine höhere Frequenz an Erbrechen (50 vs. 31%), Diarrhoe (60 vs. 31%) und Gewichtsverlust (45 vs. 6%) sowie bei einem Großteil der Kriterien ein erhöhter Anteil der Grad 3/4 Toxizitäten bei den Respondern, die nur einen Block Docetaxel-basierte Chemotherapie erhielten.

Auch sank der Karnofsky-Index im Block 1 bei den Patienten mit PSA-Ansprechen, die trotzdem nur einen Block Docetaxel-Therapie bekamen, im Mittel deutlicher (von 90 auf 70%; $p=0,06$; Wilcoxon), als bei den Patienten, die mindestens einen zweiten Docetaxelblock erhielten (von 90 auf 85%; $p=0,3$; Wilcoxon).

Tabelle 13 zeigt die im Block 2 aufgetretene therapieassoziierte Toxizität im Vergleich zu der Toxizität im Block 1.

Tab. 13 Toxizität bei Patienten, die ≥ 2 Blöcke erhielten (n=18*)

Toxizität	Block 1 [%]	Block 2 [%]
Hämaturie	6 (6)	11 (6)
Nausea	61 (0)	67 (6)
Erbrechen	28 (0)	33 (6)
Fieber	11 (0)	11 (0)
Diarrhoe	28 (0)	22 (0)
Stomatitis	39 (6)	11 (0)
Hautaffektionen	44 (0)	22 (0)
Dyspnoe	50 (17)	33 (17)
Alopezie	61 (6)	61 (6)
Gewichtsverlust	6 (0)	11 (6)
Neurotoxizität	28 (0)	28 (0)
Leukozytopenie	44 (11)	67 (6)
Thrombozytopenie	11 (6)	22 (6)
Anämie	61 (0)	67 (6)

* Zwei Patienten erhielten 2 Zyklen trotz (langsamer) biochemischer Progression im Block 1

Die in Klammern angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Grad 3/4 Toxizität

Die Gegenüberstellung der aufgetretenen Toxizitäten zwischen Block 1 und 2 der Patienten, denen mindestens zwei Docetaxel Blocktherapien appliziert wurden (n=18), wies darauf hin, dass der Anteil der Patienten, die unter der Behandlung hämatotoxische Nebenwirkungen entwickelten unter der zweiten Chemotherapie-Gabe zunahm (Anämie 61 vs. 67%, Thrombozytopenie 11 vs. 22%, Leukozytopenie 44 vs. 67%).

Des Weiteren konnte eine moderate Zunahme der Patienten mit Hämaturie (6 vs. 11%), Nausea (61 vs. 67%), Erbrechen (28 vs. 33%) und Gewichtsverlust (6 vs. 11%) verzeichnet werden.

Bezüglich des Anteils an Grad 3/4 Toxizität konnte bei vier Kriterien (Nausea, Erbrechen, Gewichtsverlust, Anämie) eine Zunahme, bei zwei Kriterien (Stomatitis, Leukozytopenie) sogar eine Reduktion dokumentiert werden.

Der mediane Karnofsky-Index bei den 18 Patienten, die einen zweiten Block erhielten, lag im ersten Block stabil bei 90%, während er im zweiten

Block von 90 auf 85% abnahm. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ($p=0,5$; Wilcoxon).

Tabelle 14 zeigt einen Vergleich zwischen den Toxizitätskriterien unter Block 2 und 3 bei den fünf Patienten, die insgesamt 3 Docetaxel Behandlungsblöcke erhalten haben.

Tab. 14 Toxizität bei Patienten, die 3 Blöcke erhielten (n=5)

Toxizität	Block 2 [%]	Block 3 [%]
Hämaturie	20 (0)	20 (0)
Nausea	80 (0)	60 (0)
Erbrechen	40 (0)	20 (0)
Fieber	0	60 (0)
Diarrhoe	0	20 (0)
Stomatitis	0	40 (0)
Hautaffektionen	20 (0)	60 (0)
Dyspnoe	20 (20)	60 (20)
Alopezie	80 (0)	80 (40)
Gewichtsverlust	80 (0)	80 (0)
Neurotoxizität	60 (0)	60 (0)
Leukozytopenie	80 (20)	80 (60)
Thrombozytopenie	40 (0)	60 (0)
Anämie	60 (0)	60 (0)

Die in Klammern angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Grad 3/4 Toxizität

Bei den fünf Patienten, die insgesamt drei Blöcke bekamen, traten unter Block 2 mit jeweils 80% am häufigsten Übelkeit, Alopezie, Gewichtsverlust und Leukozytopenie auf. Fieber, Diarrhoe und Stomatitis konnte hier bei keinem der fünf Patienten eruiert werden.

Unter der dritten Chemotherapie Behandlung wurde im Zusammenhang mit sechs Toxizitätskriterien (Fieber, Diarrhoe, Stomatitis, Dyspnoe, Alopezie und Thrombozytopenie) eine Zunahme des Patientenanteils erhoben. Bezüglich der Alopezie und der Leukozytopenie konnte unter Block 3 jeweils bei 2 weiteren Patienten eine 3/4 Toxizität festgestellt

werden. Der Prozentsatz der Patienten mit Übelkeit und Erbrechen nahm um 20% ab, jedoch sind die Daten bei nur geringen Patientenzahlen nur eingeschränkt beurteilbar.

Während der mediane Karnofsky-Index bei den fünf Patienten, die einen dritten Block bekamen, im zweiten Block stabil bei 90% lag, nahm er im Block drei von 90 auf 85% ab, ohne dass hier Signifikanzniveau erreicht wurde.

4 Diskussion

Für Patienten, die an einem fortgeschrittenen, metastasierten Prostatakarzinom erkrankt sind, besteht zurzeit immer noch keine kurative Therapieoption. Die zytostatische Therapie mit Docetaxel stellt derzeit in der Behandlung des HRPc die Therapie der Wahl dar.

So konnte mit Hilfe von Phase III Studien für die Patienten, denen eine Docetaxel-basierte Chemotherapie appliziert wurde, eine signifikante Lebensverlängerung nachgewiesen werden.

Tannock et al. (2004) verglichen in ihrer Studie insgesamt 1006 HRPc Patienten, die mit Mitoxantron und Prednisolon (Gruppe 1), bzw. mit einer Docetaxel-basierten Chemotherapie nach wöchentlichem (Gruppe 2) oder dreiwöchentlichem Schema (Gruppe 3) therapiert wurden.

Im Vergleich der Patientengruppen 1, 2 und 3 konnten bezüglich des medianen Gesamtüberlebens mit 16,5 Monaten (Gruppe 1), 18,9 Monaten (Gruppe 2) und 17,4 Monaten (Gruppe 3) deutliche Unterschiede der einzelnen Therapieschemata und eine signifikante Lebensverlängerung der Docetaxel-basierten Chemotherapie aufgezeigt werden.

Zusätzlich konnte in den Patientengruppen mit Docetaxel-basierter Chemotherapie (Gruppen 2 und 3) im Vergleich mit der Patientengruppe, die Mitoxantron und Prednisolon erhielten (Gruppe 1), eine Überlegenheit hinsichtlich des biochemischen Ansprechens (PSA-Abfall $\geq 50\%$; 45% (Gruppe 2) und 48% (Gruppe 3) vs. 32% (Gruppe 1)), der Schmerzreduktion (35% (Gruppe 2) und 31% (Gruppe 3) vs. 22% (Gruppe 1)) und der Verbesserung der Lebensqualität (22% (Gruppe 2) und 23% (Gruppe 3) vs. 13% (Gruppe 1)) gesehen werden.

Petrylak et al. (2004) konnten diese Ergebnisse mit ihrer Untersuchung stützen. In ihrer Phase III Studie untersuchten sie 674 an HRPc erkrankte Patienten, von welchen 338 Patienten einer Chemotherapie mit Docetaxel und Estramustin und 336 einer Therapie mit Mitoxantron und Prednisolon unterzogen wurden.

Auch hier konnte bei den Patienten mit einer Docetaxel-basierten Chemotherapie im Vergleich zur Mitoxantron Gabe eine Steigerung des

medianen Gesamtüberlebens um fast zwei Monate (17,5 Monate vs. 15,6 Monate) und ein vermehrtes biochemisches Ansprechen von $\geq 50\%$ (50% vs. 27%) dokumentiert werden. Ergebnisse hinsichtlich der Schmerzreduktion waren in beiden Patientengruppen ähnlich.

Weitere zur Chemotherapie des HRPcCa zugelassenen Mittel wie Mitoxantron und Estramustin konnten in bisherigen Untersuchungen keine Verlängerung der Überlebenszeit aufweisen. Die Wirkung beschränkt sich hier bislang lediglich auf palliative Effekte.

Für Patienten mit HRPcCa, die im Anschluss an eine Docetaxel-Erstlinientherapie erneut in den Progress geraten, besteht bis heute noch keine einheitlich akzeptierte, systemische Standardtherapie (Beardsley & Chi, 2008).

Viele alternative Behandlungsmethoden, wie die ehemalige Erstlinientherapie mit Mitoxantron, als auch neue zytotoxisch wirksame Substanzen wie Satraplatin, Epothilone oder andere Taxane wurden in ihrer Wirkung insbesondere im Rahmen der Zweitlinientherapie untersucht:

Sternberg et. al (2005) evaluierten in ihrer Phase III Studie die Wirkung von Satraplatin bei Patienten mit HRPcCa, indem sie Patienten, die Satraplatin plus Prednisolon erhielten, mit einer Gruppe, die ein Placebo plus Prednisolon bekamen, primär hinsichtlich Gesamtüberleben und progressfreiem Überleben miteinander verglichen.

Hier konnte bezüglich des progressfreien Überlebens und im Bereich Palliativtherapie und Schmerzreduktion eine statistisch signifikante Verbesserung in der Patientengruppe mit Satraplatin-Gabe verzeichnet werden. Hinsichtlich des biochemischen Ansprechens konnte in der Patientengruppe mit Satraplatin in 33,3% der Fälle ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$ gesehen werden, während die HRPcCa Patienten, die ein Placebopräparat erhielten, lediglich in 8,7% der Fälle einen adäquaten PSA-Abfall ($\geq 50\%$) aufwiesen.

In beiden Patientengruppen konnte trotz einer nachgewiesenen Reduktion des Krankheitsprogresses, keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Patienten mit Satraplatin Applikation aufgezeigt werden. Insgesamt zeigte sich eine gute Verträglichkeit, obwohl in der Satraplatin-Patientengruppe häufiger Myelosuppressionen und gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet werden konnten (Sternberg et al., 2009).

Eine Übersicht über die Wirkung der Epothilone in der Behandlung des HRPc gibt Dawson (2007):

Epothilone entfalten ihre Wirkung ähnlich der Docetaxelwirkung an den Mikrotubuli der Zellen. So konnte bereits, nachdem in vitro eine zytotoxische Wirkung demonstriert werden konnte, in den ersten klinischen Phase II Studien bei moderatem Toxizitätsspektrum eine Antitumor-Aktivität in der Behandlung des HRPc verzeichnet werden.

Auch andere eher zielgerichtete Substanzen für die Behandlung des HRPc, wie die Thyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib, Sunitinib und Cediranib oder alternative Hormonablationen (Abirateron) werden derzeit untersucht (Attard et al., 2008; Safarinejad, 2008; Sonpavde et al., 2008).

Insgesamt sind die ersten Studienergebnisse der klinischen Phase II und III Studien mit diesen neu eingesetzten Wirkstoffen vielversprechend, jedoch müssen nach wie vor die Effektivität, Toxizität und Sicherheit dieser Substanzen weiter untersucht werden. Eine Zulassung der dargestellten neueren Wirkstoffe steht derzeit bei noch ausstehenden klinischen Studien nicht unmittelbar bevor.

Trotz einer aktuell fehlenden einheitlichen systemischen Standardtherapie als Zweitlinientherapie in der Behandlung des HRPc, wird derzeit die wiederholte Applikation von Docetaxel-basierter Chemotherapie bei den Patienten, die auf eine erste Blocktherapie gut ansprachen, aufgrund erster Ergebnisse einer klinischen Phase II Studie favorisiert.

So untersuchten Miller et. al (2005) in ihrer Studie 75 Patienten mit einem HRPc, die einem bzw. mehreren Blöcken Docetaxel-basierter Chemotherapie unterzogen wurden, hinsichtlich des PSA-Ansprechens ($\geq 50\%$, länger als 4 Wochen anhaltend) oder des klinischen Verlaufs.

Nach Verdopplung des PSA-Ausgangswertes (Nadir) oder bei offensichtlichem klinischem Progress wurde den Patienten ein erneuter Block Docetaxel-basierter Chemotherapie appliziert. Von den initial 75 Patienten, erhielten 40 Patienten einen zweiten Block und 23 Patienten einen dritten Block der Docetaxel-basierten Behandlung.

Zeigten bei initialer Behandlung 76% der Patienten ein Ansprechen, so konnte bei 80% der Patienten, die Docetaxel als Zweitlinientherapie erhielten und bei 57% der Patienten, die einen dritten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie bekamen, ein positives Ansprechen verzeichnet werden.

Da die wiederholte Gabe von Docetaxel-basierter Chemotherapie insgesamt vom Nebenwirkungsspektrum gut vertragen wird und auch ein hohes biochemisches und klinisches Ansprechen in der Zweit- und Drittlinientherapie beobachtet wird, untersuchten wir retrospektiv Toxizität und Effektivität wiederholter Docetaxel-Applikationen im Fall des biochemischen Progresses im therapiefreien Intervall an 46 Patienten.

Von den 46 Patienten, die einen Block Docetaxel-basierter Chemotherapie erhielten, zeigten insgesamt 36 Patienten unter Therapie einen Abfall des PSA-Wertes, 26 Patienten davon einen PSA-Rückgang von $\geq 50\%$. 10 Patienten zeigten sich PSA-progredient und wurden als Therapieversager eingestuft.

18 der 46 Patienten (11 Pat. $\geq 50\%$, 5 Pat. $< 50\%$ PSA-Abfall unter Block 1, 2 Pat. mit Progress) wurden einem zweiten Docetaxel-Behandlungsblock zugeführt. Von den 10 Patienten, die unter dem ersten Block einen langsamen PSA-Anstieg (Progress) verzeichneten, wurden 2 Patienten aufgrund eines beschleunigten Progresses im therapie- und behandlungsfreien Intervall, einer initial guten Verträglichkeit der ersten

Docetaxel-Applikation und Fehlen alternativer Therapieoptionen ebenfalls einer erneuten Docetaxel-basierten Behandlung zugeführt.

20 der 36 Patienten, die unter der ersten Docetaxel-Applikation ein biochemisches Ansprechen aufwiesen, erhielten letztlich keine weitere Chemotherapie-Gabe. Mögliche Gründe hierfür waren die Ablehnung einer weiteren Chemotherapie-Gabe von Seiten des Patienten aufgrund der subjektiv empfundenen Nebenwirkungen unter Block 1, schneller klinischer Progress bis hin zum Versterben des Patienten vor Beginn des zweiten Docetaxel-Blocks und fehlende Rekrutierbarkeit bei Wechsel der örtlichen Gegebenheiten.

Ein signifikanter Unterschied in der Höhe des biochemischen Ansprechens unter Block 1 zwischen den Patienten, die ansprachen, aber nur einen Block erhielten und denjenigen, die nach PSA-Rückgang unter Block 1 mit mehreren Behandlungsblöcken therapiert wurden, konnte nicht aufgezeigt werden.

13 (72,2%) der 18 Patienten, die einen zweiten Block erhielten, profitierten auch von der Docetaxel-Gabe als Zweitlinientherapie im Sinne eines erneuten PSA-Abfalls ($5 \geq 50\%$, $8 < 50\%$).

5 der 18 Patienten, die in der Behandlung des HRPcCa bereits mit 2 Blöcken Docetaxel-basierter Chemotherapie therapiert wurden, bekamen bei erneutem biochemischem Progress im behandlungsfreien Intervall einen dritten Behandlungsblock mit Docetaxel. 3 der 5 Patienten zeigten hier erneut ein biochemisches Ansprechen.

Somit wird gezeigt, dass ein Großteil der Patienten, die unter Block 1 einen PSA-Rückgang verzeichneten, auch unter einer Zweit- und Drittlinientherapie mit Docetaxel mit einem PSA-Abfall reagierten.

Diese Ergebnisse stützen die zuvor dargestellten Untersuchungsergebnisse der Studie von Miller et al. (2005).

Auch hier konnte bei 80% der Patienten, die Docetaxel als Zweitlinientherapie erhielten und bei 57% der Patienten, die einen dritten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie bekamen, ein PSA-Rückgang verzeichnet werden.

Unter den Therapieversagern im zweiten Block, waren auch die beiden Patienten, die trotz PSA-Progress unter Block 1 bei initial guter Verträglichkeit und mangelnder Therapiealternativen einen zweiten Behandlungsblock erhielten.

Dies lässt, bei jedoch insgesamt niedrigen Fallzahlen, vermuten, dass Patienten, die schon nach Erstapplikation eines Docetaxel-Blocks einem biochemischen Progress unterliegen, nicht von einer weiteren Docetaxel-Gabe im Sinne eines PSA-Abfalls profitieren.

Betrachtet man das mediane Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs von 46 Patienten vom Zeitpunkt der ersten Docetaxel-Gabe an, so zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 16 Monaten. Das Überleben in Abhängigkeit von der Höhe des biochemischen Ansprechens (PSA-Abfall $\geq 50\%$, $< 50\%$ und PSA-Progress) unter dem ersten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie, ergab ein medianes Gesamtüberleben von 19, 14 und 10 Monaten. Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht.

Ein Vergleich bezüglich des tumorspezifischen Gesamtüberlebens zwischen den Patienten, die insgesamt nur einen Block ($n=28$) und den Patienten, die mindestens zwei Blöcke ($n=18$) erhielten, zeigte sich mit einem medianen Gesamtüberleben von 12 versus 35 Monaten ein signifikant längeres Gesamtüberleben der Patienten, die mindestens zwei Behandlungsblöcke Docetaxel erhielten.

In wie weit das signifikant längere Überleben der Patienten, die mindestens zwei Blöcke Docetaxel bekamen - insbesondere auch unter den Respondern unter Block eins – auf die Wirkung von Docetaxel selbst oder auf die Selektion einer Patientengruppe mit besserem klinischen Allgemeinzustand zurückzuführen ist, kann anhand dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden.

Bezüglich des Nebenwirkungsspektrums waren unter Block eins der Docetaxel-basierten Chemotherapie Nausea, Anämie, Alopezie und Hautaffektionen die häufigsten Nebenwirkungen, die im Patientenkollektiv auftraten. Mit die häufigsten Grad 3/4 Toxizitäten wurden bei Nausea, Erbrechen, Hautaffektionen, Stomatitis sowie Leukozytopenie beobachtet.

Der Karnofsky-Index aller Patienten nahm im Median während der Behandlung im Block eins von 90 auf 80% ab.

Im Vergleich der aufgetretenen Toxizitäten unter Block eins zwischen den Respondern, die insgesamt nur einen Docetaxel Behandlungsblock (Gruppe 1) und den Respondern, die mindestens zwei Blöcke (Gruppe 2) erhielten, zeigte sich im ersten Patientenkollektiv eine Tendenz dahingehend, dass die Patienten eine höhere Frequenz an Erbrechen, Diarrhoe, verstärkten Gewichtsverlust, sowie einen vermehrten behandlungs- oder erkrankungsassoziierten Rückgang ihres Allgemeinbefindens aufwiesen (Karnofsky-Index unter Block 1: Gruppe 1 von 90 auf 70%, Gruppe 2 von 90 auf 85%). Dies kann unter anderem ursächlich dafür sein, dass sich einige dieser Patienten gegen die Behandlung mit einem zweiten Block Docetaxel-basierter Chemotherapie entschieden haben.

Des Weiteren zeigte sich bei einem Großteil der Toxizitätskriterien ein erhöhter Anteil der Grad 3/4 Toxizitäten bei den Respondern unter Block eins, die nur einen Block Docetaxel-basierter Chemotherapie erhielten.

Bei den 18 Patienten, denen mindestens 2 Behandlungsblöcke appliziert wurden, kam es unter Block 2 im Vergleich zu Block eins zu einem leichten Anstieg der hämatotoxischen Nebenwirkungen, bei sonst ähnlichem Nebenwirkungsprofil.

Bei den 5 Patienten, die insgesamt 3 Blöcke erhielten, konnte bei weiterhin moderater Verträglichkeit insbesondere eine Zunahme der Grad 3/4 Toxizität um 40% im Bereich Alopezie und Leukozytopenie beobachtet werden.

Somit zeigen sich insgesamt, bis auf wenige Ausnahmen, auch bei wiederholten Docetaxel-Gaben ein moderates Nebenwirkungsspektrum und eine gute Verträglichkeit.

Bei insgesamt kleiner Fallzahl geben uns die Ergebnisse der Studie einen Hinweis auf die zu erwartende Effektivität und die Verträglichkeit wiederholter Docetaxel-Applikationen in der Therapie des HRPcCa. Bei einem ausgewählten Patientenkollektiv (geringe Docetaxel-Toxizität, PSA-

Abfall in Block 1) ist die wiederholte Gabe von Docetaxel-basierter Chemotherapie bei Progress im behandlungsfreien Intervall sicher und wirksam.

Letztlich stehen die Ergebnisse unserer Untersuchung im Einklang mit den 2005 auf der ASCO vorgestellten Daten, der von Miller et al. (2005) betreuten AUO-AP33/02 Phase II Studie.

Eine endgültige Aussage über die Effektivität wiederholter Docetaxel-Applikationen kann letztlich mit der Auswertung der PRINCE-Studie erwartet werden.

5 Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom (PCa) stellt derzeit in Deutschland die häufigste Krebsursache und hinter dem Bronchial- und Kolorektalkarzinom die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes dar. Für die Behandlung des lokal begrenzten PCa, stehen mit der radikalen Prostatektomie, der externen Bestrahlung und der Brachytherapie potentiell kurative Therapieansätze zur Verfügung.

Für Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Erkrankungsstadium bestehen trotz der insgesamt oft langen Krankheitsverläufe keine kurativen Therapieoptionen zur Verfügung. Hier rückt die palliative Zielsetzung in den Vordergrund.

Therapeutikum der Wahl für Patienten im hormonrefraktären Tumorstadium (HRPCa) stellt seit dem Jahr 2005 die zytostatische Therapie mit Docetaxel dar. Bis heute gibt es jedoch keine systemische Standardtherapie für Patienten mit HRPCa, die im Anschluss an eine Docetaxel-Erstlinientherapie in den biochemischen Progress (PSA-Anstieg) geraten.

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Effektivität und Toxizität wiederholter Docetaxel-Blockapplikationen bei biochemischem Progress im Intervall nach Docetaxelbehandlung.

Die Datenanalyse wurde an insgesamt 46 Patienten mit metastasiertem HRPCa durchgeführt. 28 der 46 Patienten wurden mit einem Block, 13 Patienten mit zwei Blöcken und 5 Patienten mit drei Blöcken Docetaxel-basierter Chemotherapie behandelt. Daten bezüglich biochemischem Ansprechen (PSA-Wert Verlauf), Überlebenszeit, Toxizität und Änderung des Allgemeinbefindens (Karnofsky-Index) wurden systematisch erhoben.

Unter Block eins der Docetaxel-basierten Chemotherapie konnte bei 26 (56%) der 46 Patienten ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$, bei 10 Patienten (22%) ein PSA-Rückgang von $< 50\%$ und bei weiteren 10 Patienten ein PSA-Progress aufgezeigt werden. 13 (72%) der 18 Patienten, die einen zweiten Docetaxel-Behandlungsblock erhielten, zeigten erneut einen PSA-Rückgang. Drei von fünf Patienten erreichten auch in einem dritten Therapieblock ein biochemisches Ansprechen. Der Unterschied des biochemischen Ansprechens nach Mehrfachgabe Docetaxel-basierter

Chemotherapie war im Vergleich zur Einfachgabe nicht signifikant ($p=0,09$). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die eine Blocktherapie erhielten, lag bei 12 Monaten. Dagegen betrug das mediane Gesamtüberleben der 18 Patienten, die zwei oder mehr Blöcke Docetaxel-basierter Therapie erhielten 35 Monate und erwies sich als signifikant länger ($p<0,001$).

Bezüglich der Toxizität und der Verträglichkeit unter Therapie, zeigte sich auch bei wiederholter Docetaxelapplikation insgesamt eine gute Verträglichkeit. In nachfolgenden Behandlungsblöcken konnte keine signifikante Toxizitätssteigerung aufgezeigt werden. Unter Block zwei wurde lediglich ein leichter Anstieg der hämatotoxischen Nebenwirkungen beobachtet und bei den fünf Patienten, die insgesamt drei Blöcke erhielten, konnte eine Zunahme der Grad 3/4 Toxizität um 40% im Bereich Alopezie und Leukozytopenie gesehen werden. Eine nicht signifikante Verminderung des Allgemeinbefindens (Karnofsky-Index) der Patienten konnte sowohl im zweiten als auch im dritten Block festgestellt werden.

Die Einführung der Taxane und seiner Abkömmlinge, insbesondere von Docetaxel, eröffnete neue Möglichkeiten und Perspektiven in der Behandlung des HRPcCa. Mit Hilfe von zwei großen unabhängigen Phase-III Studien konnte bereits für Docetaxel ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der Gabe von Mitoxantron in der Behandlung des HRPcCa nachgewiesen werden. In der hier beschriebenen Studie wurde die Effektivität und Toxizität nach wiederholter Applikation Docetaxel-basierter Chemotherapie untersucht und es konnte gezeigt werden, dass die Mehrfachgabe zu einem gesteigerten biochemischen Ansprechen und einer signifikant höheren Überlebenszeit führen kann. Damit werden erste Ergebnisse einer früheren Phase-II Studie, die die wiederholte Docetaxel-Gabe bei biochemischem oder klinischem Progress evaluierte und ebenfalls auf ein erhöhtes PSA-Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit für den am HRPcCa erkrankten Patienten hinweisen, bekräftigt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass bei einem ausgewählten Patientenkollektiv mit guter Verträglichkeit und PSA-Ansprechen unter Block eins, die wiederholte Docetaxel-Applikation effektiv und sicher ist.

6 Englische Zusammenfassung

Prostate cancer (PC) currently is the most common cause of cancer in Germany for men. Additionally it is behind the bronchial and the colorectal carcinoma the third most frequently listed cause of death by cancer for men. For the treatment of the localized PC, potentially curative therapy approaches such as the radical prostatectomy, the external radiotherapy and the brachytherapy are available.

For patients with a metastasized, hormone refractory prostate cancer (HRPC) no options for curative therapies are obtainable. In these cases the focus is on the palliative objective.

Since 2005 docetaxel is the only approved active agent and the chosen therapeutic for patients suffer HRPC. However, until today no systematic standard therapy exists in patients who progressed (PSA-increase) after successful first-line docetaxel therapy.

The aim of this study was to analyze the efficiency and the toxicity of intermittent docetaxel-chemotherapy in patients with PSA-increase in the interval after successful first-line docetaxel-based therapy.

The data analysis was carried out on 46 patients with metastasized HRPC. 28 of the 46 patients were treated with one cycle of docetaxel-based chemotherapy. 13 patients were treated with 2 blocks and 5 patients with 3 blocks of docetaxel-based chemotherapy. PSA-response, survival time, toxicity and change of the general condition (Karnofsky-Index) were evaluated systematically. SPSS 15.0 was applied for statistic analysis.

Under the first application of the docetaxel-based chemotherapy a PSA-decline of $\geq 50\%$ was detected for 26 (56%) of the 46 patients. For 10 patients (22%) a PSA-decrease of $< 50\%$ and for further 10 patients a PSA-progress was detected. 13 (73%) of the 18 patients who received a second docetaxel-based therapy, showed a further PSA-decline. Three of five patients achieved a biochemical response also in the third application. The biochemical response after intermittent docetaxel-chemotherapy showed no significant differences compared to a single application of

docetaxel-based chemotherapy ($p=0,09$). The median overall survival of patients who received one cycle was 12 months. In contrast, the median overall survival of 18 patients who received two or more cycles of docetaxel-based therapy was significantly longer (35 months; $p<0,001$).

With regard to the toxicity and the tolerance of the docetaxel-based therapy, a good tolerance was shown under first-line docetaxel as well as under intermittent docetaxel applications. In subsequent cycles of treatment toxicity did not rise significantly. Under cycle two simply a lighter increase of the haematotoxic side effects and under cycle three higher frequencies of grade 3/4 alopecia and leukozytopenia were observed. A non-significant decline of the general condition (Karnofsky-Index) of the patients could be assessed in the second and the third cycle.

The introduction of the taxanes and their derivatives, in particular of docetaxel, opened new opportunities and perspectives in the treatment of the HRPC. With the help of two well-known and independent Phase-III studies it was possible to prove that docetaxel leads to a significant advantage of overall survival compared to the application of Mitoxantron. With this thesis we evaluated efficiency and toxicity of intermittent docetaxel-based chemotherapy and it was shown that intermittent docetaxel applications leads to an increased biochemical response and a significant longer time of overall survival. Thereby the results of a former Phase-II study, which evaluated the intermittent application of docetaxel in line with the biochemical and clinical progress and which showed an increased PSA-response within an overall good tolerance for the patients with HRPC, were reinforced.

The present analysis shows, that intermittent docetaxel therapy is well tolerated and shows high response rates in the second and third sequence of treatment in selected HRPC patients, who presented with low docetaxel toxicity, good clinical condition and responded to prior docetaxel-based treatment.

7 Literaturverzeichnis

Abresch D, Sökeland J, Wolters A: TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung urologischer Tumoren, in Rodeck G (Hrsg.): Urologische Erkrankungen. München, Wien, Baltimore; Urban & Schwarzenberg 1987, S. 195-207.

Achanzar WE, Diwan BA, Liu J, Quader ST, Webber MM, Waalkes MP. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. Cancer Res. 2001; 61(2): 455-58.

Allaf ME, Carter HB. The results of watchful waiting for prostate cancer. AUA update Series 2005; 24: 2-7.

Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten year update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 33(1): 37-43.

Antorino R, DiLorenzo G, Damiano R, DePlacido S, D'Armiento M. Role of chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. Old issues, recent advances and new perspectives. Urol Int 2003; 70(1): 1-14.

Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatre S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folkard E, Clark J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, de Bono JS. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. J Clin Oncol. 2008; 26: 4563-71. Epub 2008 Jul 4521.

Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F. EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005; 48: 546-51.

Bastacky SJ, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Eppstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. J Urol 1995; 153: 987-92.

Bauer RM, Mayer ME, Gratzke C, Soljanik I, Bastian PJ, Stief CG, Gozzi C. Harninkontinenz nach radikaler Prostatektomie. Urologe 2009; 48: 1044-49.

Beardsley EK, Chi KN. Systemic therapy after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. Curr Opin Support Palliat Care. 2008; 2: 161-66.

Bermejo C, Kristal AR, Zeliadt SB, Ramsey S, Thompson IM. Localized prostate cancer: quality of life meets Whitmore's legacy. J Natl Cancer Inst. 2004; 96(18):1348-49.

Böcker, Denk, Heinz. Pathologie, 3.Auflage, Elsevier Verlag 2004.

Böcking A, Auffermann W. Cytological grading of therapy-induced tumorregression in prostatic carcinoma: proposal of a new system. Diagn Cytopathol. 1987; 3: 108-11.

Bosland MC, van der Meulen D, Scherrehberg PM. Effect of dietary fat on rat prostate carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosurea and testosterone. Proc Am Assoc Cancer Res. 1990; 31:144.

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. Cancer 2004; 101(10 Suppl): 2371-2490.

Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. J Urol 1993; 150: 797-802.

Brandeis JM, Litwin MS, Burnison CM, Reiter RE. Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer. J Urol 2000; 163: 851-57.

Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, Schrami P, Moch H, Gasser T, Willi N, Mihatsch M, Sauter G, Kallioniemi OP. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughput fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. Cancer Res. 1999; 59: 803-06.

Carroll PR, Kantoff PW, Balk SP et al. Overview consensus statement. Newer approaches to androgen deprivation therapy in prostate cancer. Urology 2002; 60(3): 1-6.

Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. JAMA 1997; 277(18): 1456-60.

Catalona WJ, Partin AW, Finlay JA et al. Use of percentage of free prostate-specific antigen to identify men at high risk of prostate cancer when PSA levels are 2,51-4 ng/ml and digital rectal examination is not suspicious for prostate cancer: an alternative model. Urology 1999; 54: 220-24.

Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. JAMA 1998; 279: 1542-47.

Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1837-42.

Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL et al. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen – based screening. JAMA 1993; 270: 948-54.

Chen WM, Yang CR, Ou YC et al. Clinical outcome of patients with stage T1a prostate cancer. J Chin Med Assoc 2003; 66: 236-40.

Choo R, Klotz L, Danjoux C et al. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. J Urol 2002; 167: 1664-69.

Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE et al. Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with venous fat contents. J Nutr. 1988; 118: 908-14.

Clive JM, Spencer RP. Analysis of mortality rate from carcinoma of prostate. Mech Ageing Dev. 1995; 83: 31-41.

Cooperberg MR, Moul JW, Carroll PR. The changing face of prostate cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(32): 8146-51.

Crawford ED. Challenges in the management of prostate cancer. British J Urol 1992; 70(Suppl 1): 33-38.

Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med. 1989; 321: 419-24.

Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, Andriole GL, Reding D, Hayes RB, Sinha R. A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res.* 2005; 65(24): 11779-84.

Dawson NA. Epothilones in prostate cancer: review of clinical experience. *Ann Oncol.* 2007; 18: 22-27.

Dearnaley DP, Melia J. Early prostate cancer – to treat or not to treat? *Lancet* 1997; 349: 892-93.

Deger S, Böhmer D, Türk I, Roigas J, Loening SA: Brachytherapy of localized prostate cancer, in Hofmann R, Heidenreich A, Moul JW (Hrsg.): *Prostate Cancer – Diagnosis and Surgical Treatment.* Berlin, Heidelberg; Springer-Verlag 2003, S. 185-95.

Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Konsultationsfassung Version 00. 2009; 154.

Dixon SC, Zalles A, Giordano C, Lush RM, Venzon D, Reed E, Figg WD. In vitro effect of gallium nitrate when combined with ketoconazole in the prostate cancer cell line PC-3. *Cancer Lett* 1997; 113(1-2): 111-6.

Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994; 152: 1520-25.

Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. Update on the Gleason grading system for prostate cancer. *Adv Anat Pathol.* 2006; 13: 57-59.

Fenton MA, Shuster TD, Fertig AM et al. Functional characterization of mutant androgen receptors from androgen-independent prostate cancer. Clin Cancer Res. 1997; 3: 1383-88.

Finke F: Onkologie, in Finke F (Hrsg.): Manual Urologie. Stuttgart, New York; Thieme-Verlag 1998, S. 66.

Frauscher F, Gradl J, Pallwein L. Prostate ultrasound – for urologists only? Cancer imaging 2005; 5(Spec. No. A): 76-82.

Frohmüller H: Prostatakarzinom, in Bandhauer K, Frohmüller H (Hrsg.): Urologie in der Praxis. Weinheim, Deerfield Beach, FL: Edition Medizin, VHC, 1986, S. 221-39.

Gasser T, Gattung AR, Gattung-Petit R: Basiswissen Urologie. Berlin, Heidelberg; Springer 2008.

GEKID. Krebs in Deutschland 2005/2006 - Häufigkeiten und Trends. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. (7. überarbeitete Auflage) Robert Koch-Institut, Berlin 2010.

Gleason DF: Histologic grading of prostatic carcinoma, in Bostwick DG (Hrsg.): Pathology of the prostate. New York; Churchill Livingstone 1990, S. 83-93.

Gohji K., Okamoto M., Morisue K., Fujii A. Usefulness of digital rectal examination, serum prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and systematic prostate biopsy for the detection of organ-confined prostate cancer. Int J Urol. 1995; 2(2): 116-20.

Graves HCB, Sensabaugh GF, Blake ET. Postcoital detection of a male-specific semen protein: application to the investigation of rape. *N Engl J Med.* 1985; 312: 338.

Grignon DJ, Sakr WA. Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues? *Cancer* 1996; 78(2): 337-40.

Habuchi T, Suzuki T, Sasaki R et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res.* 2000; 60: 305-08.

Hamdy FC, Johnson MI, Robson CN: Prostate cancer, in Mundy AR, Fitzpatrick JM, Neal DE, George NJR (eds): *Scientific Basis of Urology.* Oxford; Isis Medical Media Ltd 1999, S. 355-73.

Hara M, Inorre T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminal protein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap J Legal Med* 1971; 25: 322-24.

Harris KA, Weinberg V, Bok RA, Kakefuda M, Small EJ. Low dose ketokonazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002; 168(2): 542-5.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F, E. A. of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 68-80.

Heidenberg HB, Sesterhenn IA, Gaddipati JP, Weghorst CM, Buzard GS, Moul JW, Srivastava S. Alteration of the Tumor Suppressor Gene p53 in a High Fraction of Hormone Refractory Prostate Cancer. *J Urol* 1995; 154(2): 414-21.

Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind CH. TNM atlas. Fourth edition, UICC: Springer 1997.

Horwich A, Parker CC, Huddart RA, Deamaley DP. Management of early prostate cancer. *Ann Oncol.* 2002; 13: 83-7.

Huff J, Lunn RM, Waalkes MP, Tomatis L, Infante PF. Cadmium-induced cancers in animals and humans. *Int J Occup Environ Health* 2007 Apr-Jun; 13(2): 202-12.

Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O`Leary J. Molecular pathology of prostate cancer. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 673-84.

Huggins C, Hodges CV. I. Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941; 1: 293-97.

Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, Fernlund P, Frösing R, Lodding P, Pihl CG, Lilja H. Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden. *BJU Int.* 2003; 92(Supplement 2): 39-43.

Inahara M, Suzuki H, Nakamachi H et al. Clinical evaluation of transrectal power Doppler imaging in the detection of prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2004; 36: 175-80.

Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am.* 1999; 26: 263-73.

Isaacs JT, Heston WDW, Weissmann RM, Coffey DS. Animal models of the hormone-sensitive and -insensitive prostatic adenocarcinomas, Dunning R-3327-H, R-3327-HI, and R-3327-AT. *Cancer Res.* 1978; 38: 4353-59.

Issa MM, Fenter TC, Black L, Grogg AL, Kruep EJ. An assessment of the diagnosed prevalence of diseases in men 50 years of age or older. *Am J Manag Care* 2006; 12 (4, Sup.): 83-9.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M. J. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-30.

Takehi Y. Watchful waiting as a treatment option for localized prostate cancer in the PSA Era. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33(1): 1-5.

Kallioniemi OP, Visakorpi T. Genetic basis and clonal evolution of human prostate cancer. *Cancer Res.* 1996; 68: 225-55.

Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without Mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the cancer and leukemia group B9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2506-13.

Khan MA, Carter HB, Epstein JL et al. Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer? *J Urol* 2003; 170: 2274-78.

Koivisto P, Kononen J, Palmberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, Trapman J, Cleutjens K, Noordzij A, Visakorpi T, Kallionemi OP. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res.* 1997; 57(2): 314-9.

Kokontis J, Takakura K, Hay N, Liao S. Increases androgen-receptor activity and altered c-myc expression in prostate cancer cells after long-term androgen deprivation. *Cancer Res.* 1994; 54: 1566-73.

Labrie I, Candas B, Cusan L et al. Diagnosis of advanced or noncurable prostate cancer can be practically eliminated by prostate-specific antigen. *Urology* 1996; 47: 212-7.

Labrie F, Dupont A, Belanger A et al. New hormone therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med.* 1983; 5: 267-75.

Leitlinien für Prostatakrebs der europäischen Vereinigung für Urologie, Auflage März 2005.

Lemaitre L, Villers A, Mouton D, Puech P. Transrectal ultrasound and biopsy of the prostate. *J Radiol* 2006; 87(2): 201-9.

Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR et al. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994; 5: 276-82.

Levi F, Luccini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Leveling of prostate cancer mortality in Western Europe. *Prostate* 2004; 60: 46-52.

Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343: 78-85.

Litwin MS, Lubeck DP, Henning JM et al. Differences in urologist and patient assessments of health related quality of life in men with prostate cancer: results of the CaPSURE database. *J Urol* 1998; 159: 1988-92.

Loch T. Computergestützter transrektaler Ultraschall (C-TRUS) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe [A]* 2004; 43: 1377-84.

Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol*. 1994; 21(5): 620-29.

Lou YR, Qido S, Talonpoika R, Syvala H, Tuohimaa P. The role of Vitamin D3 metabolism in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 92(4): 317-25.

Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing contro-versy over monitoring men with localized prostate cancer: a systematic review on programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176: 439-49.

Mc David K, Lee J, Fulton JP, Tonita J, Thompson TD. Prostate cancer incidence and mortality rates and trends in the United States and Canada. *Public Health Rep*. 2004; 119(2): 174-86.

McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, Tu SM, Campbell ML. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 1992; 52(24): 6940-4.

Mehta SS, Azzouzi AR, Hamdy FC. Three dimensional ultrasound and prostate cancer. World J Urol. 2004; 22: 339-45.

Men S., Cakar B., Conkbayir I., Hekimoglu B. Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density. J Exp Clin Cancer Res. 2001; 20(4): 473-80.

Messer PM, Gottfried HW, Hautmann R, Rottinger EM. Prostatectomy, brachytherapy, percutaneous irradiation. Which method helps your patients the most? MMW Fortschr Med 2002; 144(1-2): 39-41.

Miller K, Wülfing C, Lehmann J, Johannsen M, Heidenreich A, Hegele A, Backhaus B, Steiner U. Weekly docetaxel, plus estramustine for hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with intermittent repetition: Preliminary results of a multicenter Phase II study (AUO AP33/02). J Clin Oncol. 2005; 23: abstract 4613.

Mohler JL, Williams BT, Freeman JA. Expectant management as an option for men with stage T1c prostate cancer: a preliminary study. World J Urol 1997; 15: 364-8.

Morris DE, Emami B, Mauch P, Konski AA, Tao ML, Ng AK, Klein EA, Mohideen N, Hurwitz MD, Fraas BA, Roach 3rd, Gore EM, Tepper JE. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: An ASTRO outcomes initiative. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62 (Nr.1): 3-19.

National Institute for Health and Clinical Excellence: Prostate cancer. www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11924, 2008.

Ohuri M, Goad JR, Wheeler TM, et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? J Urol 1994; 152: 1843-9.

Orlando M, Chacón M, Salum G, Chacón DR. Low-dose continuous oral fosfestrol is highly active in "hormone-refractory" prostate cancer. Ann Oncol 2000; 11(2): 177-81.

Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. Lancet Oncol 2004; 5: 101-6.

Patel MI, DeConcini DT, Lopez-Corona E, Ohori M, Wheeler T, Scardino PT. An analysis of men with clinically localized prostate cancer who deferred definitive therapy. J Urol 2004; 171: 1520-4.

Petrylak DP. Hormone-Refractory Prostate Cancer: New Horizons. Rev. Urol 2003; 5(suppl 6): 54-8.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, Lara PN Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel plus Estramustine Compared with Mitoxantrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer. N Engl J Med. 2004; 351(15): 1513-20.

Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med. 1993; 118: 793-803.

Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12(7): 604-9.

Pollard M, Luckert PH. Promotional effects of testosterone and high fat diet on the development of autochthonous prostate cancer in rats. *Cancer Lett.* 1986; 32: 223-7.

Potters L. Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localized prostate cancer. *Clin Oncol* 2003; 15: 301-15.

Pour PM, Groot K, Kazakoff K, Anderson K, Schally AV. Effects of high-fat diet on the patterns of prostate cancer induced in rats by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine and testosterone. *Cancer Res.* 1991; 51: 4757-61.

Pow-Sang JM, Velasquez J, Myers MD et al. Pure laparoscopic and robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy in the management of prostate cancer. *Cancer Control* 2007; 14: 250-7.

Pruthi RS. The dynamics of prostate-specific antigen in benign and malignant diseases of the prostate. *BJU Int.* 2000; 86: 652-8.

Ragde H, Grado GL, Nadir B, Elgamal AA. Modern prostate brachytherapy. *CA Cancer J Clin.* 2000; 50: 380-93.

Recker F. Prostata-spezifisches Antigen in der individuellen Krebsvorsorge und im Therapieverlauf. *Ther Umsch.* 2006; 63(2): 135-41.

Recker F, Kwiatkowski MK, Huber A, Stamm B, Lehmann K, Tscholl R. Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience. *J Urol* 2001; 166: 851-5.

Reese DM, Small EJ. Secondary hormonal manipulations in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1999; 26(2): 311-21.

Ross RK, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white man. J Natl Cancer Inst. 1986; 76: 45-8.

Rowe EWJ, Laniado ME, Walker MM, Patel A. Prostate cancer detection in men with a "normal" total prostate-specific antigen (PSA) level using percentage free PSA: a prospective screening study. BJU Int. 2005; 95: 1249-52.

Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. Urology 2003; 62(Suppl 1): 87-94.

Safarinejad MR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with castrate resistant prostate cancer: A phase II study. Urol Oncol 2008; 10: 10.

Sartor O, Cooper M, Weinberger M et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 222-7.

Sauer R: Strahlenbiologie, in Kaufmann GW, Moser E, Sauer R (Hrsg.): Radiologie. München, Jena: Urban & Fischer Verlag 2001, S. 30-58.

Scher HI, Kelly WK. The flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostatic cancer. J Clin Oncol. 1993; 11: 1566-72.

Scher HI, Liebertz C, Kelly WK et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. J Clin Oncol. 1997; 15: 2928-38.

Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990; 144: 934-41.

Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E et al. Association of energy and fat intake with prostate cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 1999; 86:1019-27.

Schwartz GG. Vitamin D and the Epidemiology of Prostate Cancer. *Semin Dial.* 2005; 18(4): 276-89.

Small EJ, Baron AD, Fippin L et al. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 159: 1204-07.

Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbesterol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998; 52(2): 257-60.

Smolev JK; Heston WDW, Scott WW, Coffey DS. Characterization of the Dunning R-3327-H prostatic adenocarcinoma: An appropriate animal model for prostatic cancer. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 273-87.

Sökeland J, Schulze H, Rübben H: Gut- und bösartige Neubildungen, in Sökeland J, Schulze H, Rübben H: *Urologie*. Stuttgart, New York; Thieme 2001, S. 257-320.

Sonpavde G, Hutson TE, Berry WR, Boehm KA, Asmar L. Phase II trial of sunitinib for the therapy of progressive metastatic castration-refractory prostate cancer after previous docetaxel chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2008; 6: 134-7.

Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and Sexual Function After Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer. JAMA 2000; 283: 354-60.

Stanford JL, Stephenson RA, Coyle LM et al. Prostate Cancer Trends 1973-1995. National Cancer Institute: SEER Program, National Institutes of Health Publication No. 99-4543, Bethesda, Maryland 1999.

Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, Eymard JC, Falcon S, Calabró F, James N, Bodrogi I, Harper P, Wirth M, Berry W, Petrone ME, McKearn TJ, Noursalehi M, George M, Rosencweig M. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. J Clin Oncol 2009; 27; 5431-8.

Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, Van Erps P, Theodore C, Koriakine O, Oliver T, Lebwohl D, Debois M, Zurlo A, Collette L; Genitourinary Tract Group of the EORTC. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. Oncology 2005; 68: 2-9.

Strasser H, Frauscher F, Klauser A, Mitterberger M, Pruggera GM, Rehder P, Herwig R, Bartsch G. Transrektale dreidimensionale Sonographie-Technik und Indikationen. Urologe [A] 2004; 43: 1371-6.

Swindle P, Eastham JA, Ohori M et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol 2005; 174: 903-7.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudart S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(15): 1502-12.

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-64.

Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the Androgen-Receptor Gene in Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 1995; 332: 1393-408.

Teahan SJ, Klotz LH. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2006; 97: 451-5.

Tobisu K. Clinical and pathological staging of prostate cancer. *Nippon Rinsho*. 2005; 63(2): 225-30.

Touijer K, Eastham JA, Secin FP et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol* 2008; 179: 1811-17.

Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M et al. Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer*. 2002; 87(1): 21-7.

Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes : An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 1999; 54 (Suppl 6a): 22-9.

Veldscholte JC, Kuiper GGJM, Jenster G et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochem. Biophys. Res Commun* 1990; 173: 534-40.

Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *Mutat Res.* 2003; 533(1-2): 107-20.

Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practise: Localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2696-705.

Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492-7.

Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *The Journal of Urology* 1994; 152: 1831-6.

Walters JL, Park Y, Holtenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18(9): 2427-35.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.

Wang Y, Corr JG, Thaler HT et al. Decreased growth of established human prostate LNCap tumors in nude mice fed a low fat diet. *J Natl Cancer Inst.* 1995 ; 87: 1456-62.

Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, Ries LAG, Howe HL, Wingo PA, Jemal A, Ward E, Anderson RN, Edwards BK. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2000, Featuring the Uses of Surveillance Data for Cancer Prevention and Control. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(17): 1276-99.

Wöhr M, Bader P, Ehtle D, Frohneberg D. Fortschritt einer Operationstechnik am Beispiel der radikalen Prostatektomie. Urologe A 1997; 36(suppl 1): 85.

Wolff JM. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom (2. Auflage). Bremen: UNI-MED, 2005.

Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. Acta Oncologica 2005; 44(6): 526-8.

Zelevsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. J Clin Oncol. 1999; 17: 517-22.

Zellweger T, Gasser T. Lokalisiertes Prostatakarzinom. Bestrahlen, operieren od. zuwarten. Praxis 2005; 94: 1307-8.

8 Anhang

8.1 ECOG - Common Toxicity Criteria

		0	1	2	3	4
Leukopenia	WBC x 10 ³ Granulocytes/Bands Lymphocytes	≥4.0 ≥2.0 ≥2.0	3.0-3.9 1.5-1.9 1.5-1.9	2.0-2.9 1.0-1.4 1.0-1.4	1.0-1.9 0.5-0.9 0.5-0.9	<1.0 <0.5 <0.5
Thrombocytopenia	Plt x 10 ³	WNL	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Anemia	Hgb	WNL	10.0-normal	8.0-9.9	6.5-7.9	<6.5
Hemorrhage (Clinical)	-----	none	mild, no transfusion	gross, 1-2 units transfusion/episode	gross, 3-4 units transfusion/episode	massive, >4 units transfusion/episode
*Infection	-----	none	mild, no active Rx	moderate, localized infection requires active Rx	severe, systemic infection requires active Rx, specify site	life-threatening, sepsis, specify site
Fever in absence of infection	-----	none	37.1°-38.0°C 98.7°-100.4°F	38.1°-40.0°C 100.5°-104°F	>40.0°C (>104°F) for less than 24 hours	>40.0°C (>104°F) for >24 hrs or fever with hypotension
<ul style="list-style-type: none"> Fever felt to be caused by drug allergy should be coded as allergy. Fever due to infection is coded under infection only. 						
GU	Creatinine	WNL	<1.5 x N	1.5-3.0 x N	3.1-6.0 x N	>6.0 x N
	Proteinuria	No change	1+ or <0.3g% or <3g/l	2-3+ or 0.3-1.0g% or 3-10g/l	4+ or >1.0g% or <10g/l	nephrotic syndrome
	Hematuria	neg	micro only	gross, no clots	gross + clots	requires transfusion
	*BUN	<1.5x N	1.5-2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-10.0 x N	>10 x N
	<ul style="list-style-type: none"> Urinary tract infection should be coded under infection, not GU. Hematuria resulting from thrombocytopenia should be coded under hemorrhage, not GU. 					
GI	Nausea	none	able to eat reasonable intake	intake significantly decreased but can eat	no significant intake	-----
	Vomiting	none	1 episode in 24 hours	2-5 episodes in 24 hours	6-10 episodes in 24 hours	>10 episodes in 24 hrs or requiring parenteral support
	Diarrhea	none	increase of 2-3 stools/day over pre-Rx	increase of 4-6 stools/day or incontinence, or severe cramping	increase of 7-9 stools/day or incontinence, or severe cramping	increase of ≥10 stools/day or grossly bloody diarrhea, or need for parenteral support

	Stomatitis	none	painless ulcers, erythema, or mild soreness	painful erythema, edema or ulcers, but can eat	painful erythema, edema or ulcers, and cannot eat	requires parenteral or enteral support
Liver	Bilirubin	WNL	-----	<1.5 x N	1.5-3.0 x N	>3.0 x N
	Transaminase (SGOT, SGPT)	WNL	≤2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20.0 x N	>20.0 x N
	Alk Phosphor 5' nucleotidase	WNL	≤2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20.0 x N	>20.0 x N
	Liver-clinical	no change from base-line	-----	-----	precoma	hepatic coma
<ul style="list-style-type: none"> Viral Hepatitis should be coded as infection rather than liver toxicity. 						
Pulmonary	-----	none or no change	asymptomatic, with abnormality in PFTs	dyspnea on significant exertion	dyspnea at normal level of activity	dyspnea at rest
	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonia is considered infection and not graded as pulmonary toxicity unless felt to be resultant from pulmonary changes directly induced by treatment. 					
Cardiac	Cardiac dysrhythmias	none	asymptomatic, transient, requiring no therapy	recurrent or persistent, no therapy required	requires treatment	requires monitoring, or hypotension or ventricular tachycardia or fibrillation
	Cardiac function	none	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by less than 20% of baseline value	asymptomatic, decline of resting ejection fraction by more than 20% of baseline value	mild CHF, responsive to therapy	severe or refractory CHF
	Cardiac - ischemia	none	non-specific T-wave flattening	asymptomatic, ST and T wave changes suggesting ischemia	angina without evidence for infarction	acute myocardial infarction
	Cardiac - pericardial	none	asymptomatic effusion, no intervention required	pericarditis (rub, chest pain, ECG changes)	symptomatic effusion; drainage required	tamponade; drainage urgently required
Blood Pressure	Hypertension	none or no change	asymptomatic, transient increase by >20mmHg (D) or to >150/100 if previously WNL. No treatment required	recurrent or persistent increase by >20mmHg (D) or to >150/100 if previously WNL. No treatment required	requires therapy	requires therapy

	Hypotension	none or no change	changes requiring no therapy (including transient orthostatic hypotension)	requires fluid replacement or other therapy but not hospitalization	requires therapy and hospitalization; resolves within 48 hours of stopping the agent	requires therapy and hospitalization for >48 hours after stopping the agent
Skin	-----	none or no change	scattered macular or papular eruption or erythema that is asymptomatic	scattered macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms	generalized symptomatic macular, papular or vesicular eruption	exfoliative dermatitis or ulcerating dermatitis
Allergy	-----	none	transient rash, drug fever <38°C, 100.4°F	urticaria, drug fever ≥38°C, 100.4°F, mild bronchospasm	serum sickness, bronchospasm, requires parenteral meds	anaphylaxis
*Phlebitis	-----	none	arm	thrombophlebitis leg	hospitalization	embolus
Local	-----	none	pain	pain and swelling, with inflammation or phlebitis	ulceration	plastic surgery indicated
Alopecia	-----	no loss	mild hair loss	pronounced or total hair loss	-----	-----
Weight gain/loss	-----	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20.0%	-----
<u>Neurologic - Sensory</u>	neuro – sensory	none or no change	mild paresthesias; loss of deep tendon reflexes	mild or moderate objective sensory loss; moderate paresthesias	severe objective sensory loss or paresthesias that interfere with function	-----
	neuro – vision	none or no change	-----	-----	symptomatic subtotal loss of vision	blindness
	neuro – hearing	none or no change	asymptomatic, hearing loss on audiometry only	tinnitus	hearing loss interfering with function but correctable with hearing aid	deafness, not correctable
<u>Neurologic - Motor</u>	neuro – motor	none or no change	subjective weakness; no objective findings	mild objective weakness without significant impairment of function	objective weakness with impairment of function	paralysis
	neuro – constipation	none or no change	mild	moderate	severe	ileus>96 hours
<u>Neurologic - Psych</u>	neuro – mood	no change	mild anxiety or depression	moderate anxiety or depression	severe anxiety or depression	suicidal ideation

Neurologic – Clinical	neuro – cortical	none	mild somnolence or agitation	moderate somnolence or agitation	severe somnolence, agitation, confusion, disorientation or hallucinations	coma, seizures, toxic psychosis
	neuro – cerebellar	none	slight incoordination, dysdiadochokinesis	intention tremor, dysmetria, slurred speech, nystagmus	locomotor ataxia	cerebellar necrosis
	neuro - headache	none	mild	moderate or severe but transient	unrelenting and severe	-----
Metabolic	Hyperglycemia	<116	116-160	161-250	251-500	>500 or ketoacidosis
	Hypoglycemia	>64	55-64	40-54	30-39	<30
	Amylase	WNL	<1.5 x N	1.5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	>5.1 x N
	Hypercalcemia	<10.6	10.6-11.5	11.6-12.5	12.6-13.5	≥13.5
	Hypocalcemia	>8.4	8.4-7.8	7.7-7.0	6.9-6.1	≤6.0
	Hypomagnesemia	>1.4	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	≤0.5
Coagulation	Fibrinogen	WNL	0.99-0.75 x N	0.74-0.50 x N	0.49-0.25 x N	≤0.24 x N
	Prothrombin time	WNL	1.01-1.25 x N	1.26-1.50 x N	1.51-2.00 x N	>2.00 x N
	Partial thromboplastin time	WNL	1.01-1.66 x N	1.67-2.33 x N	2.34-3.00 x N	>3.00 x N

*denotes ECOG specific criteria

8.2 Demographische patientenbezogene Daten

Variablen	Definition	Wertelabels	Meßniveau
Name	Nachname des Patienten	Keine	Nominal
Geburtsdatum	Geburtsdatum des Patienten	Keine	Metrisch
Alter	Alter des Pat. bei Erstdiagnose des HRPDA	Keine	Ordinal
Telefonnummer	Telefonnummer des Patienten	Keine	Nominal
Einweisender Arzt	Nachname des einweisenden Arztes	Keine	Nominal
Telefonnummer Arzt	Telefonnummer des einweisenden Arztes	Keine	Nominal
Größe	Körperlänge in Meter(m)	Keine	Metrisch

Gewicht	Körpergewicht in Kilogramm(kg)	Keine	Metrisch
BMI	Body mass index: Körpergewicht(kg)/ Körperlänge ² (m ²)	Keine	Metrisch

8.3 Klinisch-pathologische Parameter

<u>Variablen</u>	<u>Definition</u>	<u>Wertelabels</u>	<u>Meßniveau</u>
cT	Klinisches T-Stadium bei ED PCa	1=cT1; 2=cT2; 3=cT3; 4=cT4; 5=cTx	Nominal
cN	Klinisches N-Stadium bei ED PCa	0=cN0; 1=cN1; 2=cN2; 3=cNx	Nominal
cM	Klinisches M-Stadium bei ED PCa	0=cM0; 1=cM1; 2=cMx	Nominal
Gleason 1 / 2	Erster und zweiter Gleason-Wert prä- operativ (siehe oben)	Grad 1-5 (siehe oben)	Ordinal
Gleason-Gesamt	Präoperative Gleason-Summe	Werte zwischen 2 und 10	Ordinal
pT	Histopathol. T-Stadium nach RPE	1=pT1a; 2=pT1b; 3=pT2a; 4=pT2b; 5=pT2c	Nominal
pN	Histopathol. N-Stadium	0=pN0; 1=pN1; 2=pNx	Nominal
pM	Histopathol. M-Stadium	0=pM0; 1=pM1; 2=pMx	Nominal
Gleason 1 / 2 p.o.	Erster und zweiter Gleason-Wert post- operativ	Grad 1-5 (siehe oben)	Ordinal
Gleason-Gesamt p.o.	Gleason Summe postoperativ	Werte zwischen 2 und 10	Ordinal

L	Infiltration des Lymphgefäßsystems	0="Nein" 1="Ja"	Nominal
V	Vaskuläre Infiltration	0="Nein" 1="Ja"	Nominal
R	Residualtumor in situ	0="im Gesunden entfernt" 1="mikroskopisch nachweisbar" 2="makroskopisch nachweisbar"	Metrisch

8.4 Laborchemische Parameter

<u>Variablen</u>	<u>Definition</u>	<u>Wertelabels</u>	<u>Meßniveau</u>
PSA 1	PSA-Wert (ng/ml) vor Beginn des Chemotherapie-Blocks	Keine	Metrisch
PSA W1-W12	PSA-Werte (ng/ml) von der 1. bis zur 12. Chemotherapie-Gabe eines Blocks	Keine	Metrisch
PSA NS-Werte	PSA-Nachsorge-Werte (ng/ml) 1-4 Wochen, sowie 2, 5, 8 und 12 Monate nach Gabe eines Chemotherapie-Blocks	Keine	Metrisch

8.5 Therapiebezogene Daten

<u>Variablen</u>	<u>Definition</u>	<u>Wertelabels</u>	<u>Meßniveau</u>
Estrazyt	Vorthherapie mit Estrazyt	0="Nein" 1="Ja"	Nominal
Östrogen	Vorthherapie mit Östrogenderivaten	0="Nein" 1="Ja"	Nominal
Bisphosphonat	Therapie mit Bisphosphonat	0="Nein" 1="Ja"	Nominal
Bisphosphonat P	Eingesetztes Bisphosphonat-Präparat	1="Zometa" 2="Bondronat"	Nominal
EPO	Therapie mit Erythropoetin	0="Nein" 1="Ja"	Nominal
EPO P	Eingesetztes EPO-Präparat	1="Aranesp" 2="NeoRecormon"	Nominal
Block	Anzahl der Chemotherapie-Blöcke	Keine	Ordinal
Chemo 1 / 2 / 3	Art der verabreichten Chemotherapie in Block 1-3	1="Taxotere/Mitoxantron"; 2="Taxotere-Mono"; 3="Taxotere/Estrazyt"	Nominal
Dosierung 1 / 2 / 3	Dosierungen der docetaxel-basierten Chemotherapie in mg/m ² KOF in Block 1-3	Keine	Metrisch

8.6 Toxizitätskriterien und Wohlbefinden

Variablen	Definition	Wertelabels	Meßniveau
Infektionen	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Fieber	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Hämaturie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Nausea	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Vomitus	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Diarrhoe	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Stomatitis	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Hauterscheinungen	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Allergie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Dyspnoe	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Alopezie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Gewichtsverlust	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Neurotoxizität	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Anämie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Thrombozytopenie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Leukopenie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Nephrotoxizität	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal

Hepatotoxizität	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Kardiotoxizität	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Hypercalcämie	CTC (siehe Anhang 1)	Grad 0 - 4 (siehe Anhang 1)	Nominal
Karnofsky-Index 1	Karnofsky-Index in % vor Gabe der Chemotherapie	Keine	Metrisch
Karnofsky-Index 2	Karnofsky-Index in % nach Gabe der Chemotherapie	Keine	Metrisch
VAS 1	Angabe der Schmerzintensität nach der visuellen Analogskala vor Gabe der Chemotherapie	Grad 0 – 10	Ordinal
VAS 2	Angabe der Schmerzintensität nach der visuellen Analogskala nach Gabe der Chemotherapie	Grad 0 – 10	Ordinal
Analgesie 1	Schmerzmedikation nach WHO vor Gabe der Chemotherapie	0=keine Schmerzmedikation 1=Stufe I (WHO) 2=Stufe II (WHO) 3=Stufe III (WHO)	Nominal
Analgesie 2	Schmerzmedikation nach WHO nach Gabe der Chemotherapie	0=keine Schmerzmedikation 1=Stufe I (WHO) 2=Stufe II (WHO) 3=Stufe III (WHO)	Nominal
Schmerzreduktion	Schmerzreduktion unter Erhalt der Chemotherapie	0 = „Nein“ 1 = „Ja“	Nominal

8.7 Taxotere Monotherapie

Patientendaten:

Anamnese

Name
Geburtsdatum
Größe (cm)
Gewicht(kg)
KOF (qm)

Taxotere Monotherapie + Zometa (präventiv)

Zyklusdauer (q) = 28 Tage (Tag 1 neuer Zyklus = Tag 28 vorangehender Zyklus)

Zyklus (Z) I, Woche (W) 1:	Tag 1 (Datum)	Zometa 4mg (15 Min.)
8:00 Uhr	10mg Decortin p.o.	
8:00 Uhr bis 10:00 Uhr	500ml NaCl 0,9%	
10:00 Uhr bis 10:30 Uhr	Kevatril 3mg in	100ml NaCl 0,9%
10:30 Uhr bis 11:00 Uhr	Taxotere (35mg/qm) in	500ml NaCl 0,9%
11:00 Uhr bis 13:00 Uhr	500ml NaCl 0,9%	
18:00 Uhr	10mg Decortin p.o.	
Decortin 10mg abends am Tag vor der Chemotherapie Decortin 10mg morgens am Tag nach der Chemotherapie		
Z I, W 2:	Tag 8	
Z I, W 3:	Tag 15	
Z II, W 1:	Tag 1	+Zometa 4mg
Z II, W 2:	Tag 8	
Z II, W 3:	Tag 15	
Z III, W 1:	Tag 1	+Zometa 4mg
Z III, W 2:	Tag 8	
Z III, W 3:	Tag 15	
Z IV, W 1:	Tag 1	+Zometa 4mg
Z IV, W 2:	Tag 8	
Z IV, W 3:	Tag 15	

8.8 Taxotere Monotherapie mit Estramustinphosphat

Patientendaten:

Anamnese

Name
Geburtsdatum
Größe (cm)
Gewicht(kg)
KOF (qm)

Taxotere Monotherapie mit Estramustinphosphat

Zyklusdauer (q) = 28 Tage (Tag 1 neuer Zyklus = Tag 28 vorangehender Zyklus)

Zyklus (Z) I, Woche (W) 1: Tag 1 (Datum)

8:00 Uhr	10mg Decortin p.o.	
8:00 Uhr bis 10:00 Uhr	500ml NaCl 0,9%	
10:00 Uhr bis 10:30 Uhr	Zofran 8mg in	100ml NaCl 0,9%
10:30 Uhr bis 11:00 Uhr	Taxotere (25-35mg/qm) in	500ml NaCl 0,9%
11:00 Uhr bis 13:00 Uhr	500ml NaCl 0,9%	
18:00 Uhr	10mg Decortin p.o.	

Estramustinphosphat 3x 280mg p.o. am Tag der
Chemotherapie-Gabe bis 2 Tage nach
Docetaxel-Applikation

Z I, W 2:	Tag 8
Z I, W 3:	Tag 15
Z II, W 1:	Tag 1
Z II, W 2:	Tag 8
Z II, W 3:	Tag 15
Z III, W 1:	Tag 1
Z III, W 2:	Tag 8
Z III, W 3:	Tag 15
Z IV, W 1:	Tag 1
Z IV, W 2:	Tag 8
Z IV, W 3:	Tag 15

8.9 Docetaxel- und Mitoxantrontherapie

Patientendaten:

Anamnese

Name

Geburtsdatum

Größe (cm)

Gewicht(kg)

KOF (qm)

Docetaxel- und Mitoxantrontherapie

Zyklusdauer (q) = 21 Tage (Tag 1 neuer Zyklus = Tag 21 vorangehender Zyklus)

Zyklus (Z) I, Woche (W) 1: Tag 1 (Datum)

8:00 Uhr	8mg Fortecortin	
8:00 Uhr bis 10:00 Uhr	500ml NaCl 0,9%	
10:00 Uhr bis 10:30 Uhr	Zofran 8mg in	100ml NaCl 0,9%
10:30 Uhr bis 11:00 Uhr	Taxotere (60mg/qm) in	500ml NaCl 0,9%
11:00 Uhr bis 11:30 Uhr	Mitoxantron (12mg/qm)	Trägerlösung
11:30 Uhr bis 13:30 Uhr	500ml NaCl 0,9%	
18:00 Uhr	8mg Fortecortin	

Zusätzlich 2 x 8mg Fortecortin am Tag vor der Chemotherapie

2 x 8mg Fortecortin am Tag nach der Chemotherapie

Z I, W 2: Tag 8
Z I, W 3: Tag 15

Z II, W 1: Tag 1
Z II, W 2: Tag 8
Z II, W 3: Tag 15

Z III, W 1: Tag 1
Z III, W 2: Tag 8
Z III, W 3: Tag 15

Z IV, W 1: Tag 1
Z IV, W 2: Tag 8
Z IV, W 3: Tag 15

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Claudia Weil
Geburtsdatum:	28.04.1981
Geburtsort:	Hanau
Nationalität:	deutsch
Eltern:	Bernd Weil (Dipl. Ökonom) Brigitte Weil († 2001)
Geschwister:	Andreas Weil (geb. 14.04.1980) Michael Weil (geb. 06.09.1987)
Adresse:	Grauer Stein Str. 1, 63654 Büdingen

Schul- und Hochschulausbildung:

06/2000	Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife
10/2001	Beginn des Medizinstudiums an der Philipps-Universität Marburg
09/2003	Ärztliche Vorprüfung
06/2008	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen:

02/2005	Innere Medizin Diakonie-Krankenhaus Wehrda Dr. med. W. Gleichmann
08/2005	Pädiatrie Victoria Hospital Mahé, Seychellen Dr. med. P. Govinden
09/2005	Anästhesie Victoria Hospital Mahé, Seychellen Dr. med. M. Noël

03/2006 Allgemeinmedizin
Allgemeinmedizinische Praxis Eisemroth
Matthias Pfeiffer

Praktisches Jahr:

08/2006-12/2006 Dermatologie
Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. med. Michael Hertl

12/2006-04/2007 Innere Medizin
Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen
Dr. Ulf Jonas

04/2007-07/2007 Allgemein- und Unfallchirurgie
Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin
Prof. Dr. Dr. K.-J. Bauknecht
Prof. Dr. med. Heino Kienapfel

Zusätzliche Tätigkeiten:

09/2000-03/2001 Soziales Engagement bei einem Projekt im Süden
Afrikas (Botswana)

Derzeitige berufliche Position:

Seit 09/2008 Assistenzärztin der Inneren Medizin
Asklepios Stadtklinik Bad Wildungen
Dr. Ulf Jonas

Publikation: Olbert PJ, Weil C, Hegele A, Hofmann R, Schrader
AJ; 2009

„Toxizität und Effektivität wiederholter
Docetaxeltherapie des hormonrefraktären
Prostatakarzinoms“.

Aktuelle Urologie 2009 Mai; 40(3):164-8.

10 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die nachfolgenden Damen und Herren in Marburg:

Basler, Baum, Bette, Bolm, Czubayko, Daut, Donner-Banzhoff, Feuser, Görg, Hegele, Hertl, Höffken, Hofmann, Hoyer, Kann, Klose, Köhler, König, Koolmann, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Olbert, Pagenstecher, Printz, Renz, Richter, Roeper, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schrader, Seitz, Vogelmaier, Wagner, Weihe, Werner, Wilhelm, Wulf

In Berlin:

Bauknecht, Kienapfel

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Peter J. Olbert sowie Herrn PD Dr. med. Andres Jan Schrader für die freundliche Aufnahme, Betreuung und Unterstützung während der gesamten Bearbeitungszeit.

Außerdem bedanke ich mich bei Dr. Andreas Koch und Sandra Bittner für die fortwährende Unterstützung.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch ganz herzlich bei meinem Vater und bei meiner verstorbenen Mutter bedanken, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützten und mir meinen Weg bis hierher ermöglicht haben.

12 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Effektivität und Verträglichkeit wiederholter Applikationen Docetaxel-basierter Chemotherapie in der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms“ in der Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps- Universität Marburg unter Leitung von Herrn PD Dr. med. Peter J Olbert mit Unterstützung durch Herrn PD Dr. med. AJ Schrader ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

Aktuelle Urologie 2009 Mai; 40(3): 164-8.

Olbert PJ, Weil C, Hegele A, Hofmann R, Schrader AJ; 2009: „Toxizität und Effektivität wiederholter Docetaxeltherapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms“.

Marburg, im Mai 2011

Claudia Weil